

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1934-1935

N° 15

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
BROMURE D'ÉTHYLE

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE

Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

présentée et soutenue le

1935

PAR

Henri DUMESNIL

JURY { MM. LEBEAU, *Président.*
DAMIENS, *Professeur.*
BEDEL, *Agrégé.*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1934-1935

N° 15

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
BROMURE D'ÉTHYLE

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE

Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

présentée et soutenue le

1935

PAR

Henri DUMESNIL

JURY { MM. LEBEAU, *Président.*
DAMIENS, *Professeur.*
BEDEL, *Agrégé.*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—
1935

Personnel de la Faculté de Pharmacie de Paris

ADMINISTRATION

MM. GUÉRIN, *Doyen*, O. ✱, ☉ I.
P. LEBEAU, *Assesseur*, O. ✱, ☉ I.
P. DESPORT, *Secrétaire*, ✱, ☉ I.

PROFESSEURS

MM. GUÉRIN, O. ✱, ☉ I.	Botanique générale.
PERROT, O. ✱, ☉ I.	Histoire naturelle des Médicaments.
COUTIÈRE, O. ✱, ☉ I.	Zoologie.
LEBEAU, O. ✱, ☉ I.	Pharmacie chimique.
BOUGAULT, O. ✱, ☉ I.	Chimie analytique.
GORIS, O. ✱, ☉ I.	Pharmacie galénique.
TASSILLY, O. ✱, ☉ I.	Physique.
DAMIENS, ✱, ☉ I.	Chimie minérale.
HÉRISSEY, O. ✱, ☉ I.	Chimie biologique.
SOMMELET, ✱, ☉ I.	Chimie organique.
LUTZ, ✱, ☉ I.	Cryptogamie et Microbiologie.
FABRE, ✱, ☉ I.	Toxicologie.
LAUNOY, O. ✱, ☉ I.	Professeur sans chaire.

Doyen honoraire : M. RADAIS, O. ✱, ☉ I.

Professeurs honoraires : MM. BÉHAL, G. O. ✱, ☉ I et DELÉPINE, O. ✱, ☉ I, membres de l'Institut, et GUERBET, ✱, ☉ I.

CHARGÉS DE COURS

MM. MARC HONNORAT, ✱, ☉ I.	Législation et Déontologie pharmaceutiques.
LAUNOY, O. ✱, ☉ I.	Pharmacodynamie.
DELABY, ✱, ☉ I.	Hydrologie et Hygiène.
PICON, ☉ I.	Chimie minérale.
BACH, ☉ I.	Microbiologie.
FLEURY, ☉ I.	Chimie organique.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. DELABY, ✱, ☉ A.	MM. MASCRÉ, ☉ I.	MM. BEDEL, ☉ I.
PICON, ☉ I.	FLEURY, ☉ I.	RÉGNIER, ☉ I.
	BACH, ☉ I.	

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. BEDEL, ☉ I., agrégé, chargé des T. P. de 1 ^{re} année	Chimie générale.
FLEURY, ☉ I. et RÉGNIER, ☉ I. : agrégés, chargés des travaux de	Chimie analytique.
SOUÈGES, ☉ I.	Micrographie.
LEROUX, ☉ I.	Physique.
DEVAL, ✱, ☉ I.	Microbiologie.
DELABY, ✱, ☉ I., PICON, ☉ I. et MASCRÉ, ☉ I. : agrégés, chargés des Travaux généraux de 4 ^e année.	

Bibliothécaire en Chef : M. BERNARD, ☉ I.



A M. LE PROFESSEUR DAMIENS

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris

*En témoignage de ma reconnaissance et
de mon très respectueux dévouement.*

1858

A MES PARENTS

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU BROMURE D'ÉTHYLE

Introduction.

Le bromure d'éthyle a connu autrefois une période d'emplois étendus dans la petite chirurgie et en particulier l'oto-rhino-laryngologie. Aujourd'hui il est pratiquement abandonné et supplanté par le chlorure d'éthyle. Cette substitution ne satisfait pas tous les techniciens et certains d'entre eux regrettent le temps d'avant-guerre où le commerce leur livrait du bromure d'éthyle satisfaisant à leurs exigences et ne présentant pas, d'après leurs observations multiples, certains inconvénients qui sont réputés classiques pour le chlorure d'éthyle.

Le Dr DUBAR, président du Syndicat des Oto-rhino-laryngologistes qui compte de nombreuses amitiés dans le milieu pharmaceutique, et en particulier à la Société de Pharmacie de Paris, a fait part à M. le professeur DAMIENS de ce fait qu'il n'est plus possible d'obtenir aujourd'hui les résultats observés autrefois de manière courante avec le bromure d'éthyle. M. DAMIENS m'a chargé d'élucider ce problème et de poursuivre une étude pharmacologique du bromure d'éthyle.

Il est surprenant qu'un produit présente des propriétés différentes à différentes époques. Or, d'après les symptômes observés pour les échantillons actuels jugés défectueux, il y avait lieu de penser *a priori* que les différences constatées étaient dues à l'intervention d'impuretés. Sans anticiper sur nos conclusions, nous pouvons dire déjà que l'opinion précédente a été confirmée par l'expérience à tous points de vue.

Nous indiquerons dans cet exposé la nature des impuretés que nous avons pu mettre en évidence au cours de nos analyses sur les produits du commerce les plus divers, ainsi que les méthodes d'analyse utilisables pour les déceler.

Ensuite, nous rappellerons les principaux procédés conduisant à la préparation du bromure d'éthyle en indiquant les qualités des produits obtenus.

Les impuretés que nous avons reconnues sont : l'alcool, l'éther, le bromoforme et des dérivés bromés des alcools supérieurs. Ces impuretés présentent des caractères analytiques qui peuvent permettre de les distinguer et parfois même de les doser. Elles influent sur les caractères physiques du produit et en particulier sur sa densité et son point d'ébullition.

Avant d'exposer les résultats de nos expériences, nous tenons à exprimer notre gratitude à M. le professeur LEBEAU, qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

Accueilli par M. le professeur DAMIENS, dans son laboratoire, c'est à son instigation que nous avons

abordé ce sujet. Au cours de nos travaux, non content de nous manifester une patience inlassable, il nous a constamment guidé de ses conseils et encouragé par sa bienveillance. Nous sommes heureux de l'assurer ici de toute la reconnaissance que nous lui avons de l'amical intérêt qu'il nous a témoigné.

Nous remercions M. le professeur agrégé BEDEL d'avoir bien voulu se joindre à M. le professeur LEBEAU pour examiner notre travail.

M. DOLIQUE, docteur ès sciences, assistant du cours de chimie minérale, nous a apporté une aide précieuse; au cours de nos expériences physiologiques, nous avons eu recours aux conseils très compétents de M. VALETTE, pharmacien des Hôpitaux de Paris : nous les prions d'agréer tous deux, avec nos remerciements, l'expression de nos sentiments dévoués.

Constantes du corps pur.

Le bromure d'éthyle pur bout à 38°4. Ce chiffre est constamment indiqué par les auteurs ; c'est celui qui figure au Codex.

Les valeurs indiquées pour la densité du bromure d'éthyle sont variables avec les auteurs.

MM. TIMMERMANS et MARTIN (recherches pour le Bureau international des étalons physico-chimiques) (*J. Chim. Phys.*, t. 23, p. 733, 1926) mentionnent les chiffres suivants :

$$d^{\circ} 1,50136 \quad d^{15} 1,47080 \quad d^{30} 1,44030$$

Ils indiquent en outre que la plupart des densités données dans les livres sont entachées d'erreur parce que la présence d'alcool dans les produits du commerce fait rapidement baisser cette densité. Ils font remarquer que « la présence d'un azéotrope à 3 % d'alcool éthylique et de point d'ébullition 37°6 oblige à passer par un traitement à l'anhydride phosphorique », pour l'élimination complète de l'alcool.

De nombreux ouvrages adoptent le chiffre du Bureau international. Cependant MERCK, 1889 (*Central Blatt*), signalait que le bromure d'éthyle obtenu par les procédés du commerce avait, après séchage, une densité de 1,385 mais qu'après élimination de l'éther par un procédé breveté (C. Schlowen, *Über Bromäthyl*

Pztg. 34,652) on obtenait du bromure d'éthyle dont la densité pouvait atteindre 1,476 à 1,477.

Nous avons effectué nos mesures de densité suivant la méthode de M. le professeur DAMIENS. Nous la rappellerons brièvement. Elle consiste à utiliser un petit ballon contenant environ 10 gr. de produit et surmonté d'un tube étroit et gradué en $\frac{\text{cmc}}{100}$ le zéro étant au centre. On étalonne d'abord l'appareil en le remplissant avec un liquide, de densité connue, d à 15° , jusqu'à une hauteur quelconque, mais le plus proche possible du zéro. On pèse alors le flacon ; connaissant la tare, on a le poids net du liquide soit p et par conséquent son volume, soit : $v = \frac{p}{d}$. On plonge alors dans de l'eau à 15° et à l'aide d'une lunette on lit la division à laquelle s'arrête le liquide, soit $+ 3,4$. Le volume du ballon pour la division zéro est donc $v - 0,034 = V = v - 0,034$.

L'appareil étalonné rempli d'un liquide quelconque permet donc, connaissant son poids et le volume occupé, de déterminer sa densité.

Appliquant cette méthode à du bromure d'éthyle très pur, préparé par nous comme il sera dit plus loin, nous avons trouvé la valeur suivante pour la densité $d = 1,474$. Ce chiffre diffère sensiblement des chiffres précédents. Par contre, il est presque en accord avec le Codex 1908 qui mentionne $d = 1,473$.

Le bromure d'éthyle doit être rigoureusement incolore. Son odeur doit être faible, légèrement éthérée, plutôt agréable.

Examen des produits du commerce.

Nous avons examiné les différents produits du commerce français et étranger et nous en parlerons sans jamais les désigner plus précisément.

LES CONSTANTES PHYSIQUES

1° La densité de ces divers échantillons est très variable de l'un à l'autre, mais elle est toujours fort en dessous de la théorie.

Voici les chiffres correspondant à cinq produits différents :

1. $d = 1.463.$
2. $d = 1.451.$
3. $d = 1.442.$
4. $d = 1.465.$
5. $d = 1.421.$

2° L'ébullition des produits du commerce a lieu en dessous de la température théorique de $38^{\circ}5$. La distillation se fait presque toujours entre $37^{\circ}7$ et 38° , avec une élévation qui peut aller vers la fin jusqu'à 39° à $39^{\circ}5$.

Tous ces produits laissent s'ils sont distillés avec de grandes précautions (c'est-à-dire très lentement et avec une excellente colonne à rectifier) un résidu assez faible, sensiblement égal à 1 p. 1000.

Nous avons distillé, avec le plus grand soin, 2 kgr de l'échantillon n° 4. La presque totalité est passée entre 38° et 39°.

1. 38°	1 k. 500
2. 39°5	0 k. 300
3. 40°	0 k. 150
4. Au-dessus de 40°	0 k. 050

Il est resté un résidu jaune pâle que nous examinerons plus loin.

L'échantillon n° 5 possédait une odeur assez particulière (odeur fruitée). Avec 150 gr. de produit, nous avons eu un résidu de 2 gr. qui ne passait pas au bain-marie à 100°. C'était un corps huileux assez foncé dont nous reparlerons plus loin.

Si l'on rectifie l'un ou l'autre des échantillons énumérés plus haut, on constate que les produits obtenus successivement sont de plus en plus lourds.

Ainsi, en distillant 200 gr. d'un bromure d'éthyle de densité $d = 1,421$ (échantillon n° 5) on obtient successivement :

1° Distillation — $d = 1.406$	25 gr.
2° » — $d = 1.410$	25 gr.
3° » — $d = 1.414$	45 gr.
4° » — $d = 1.423$	55 gr.
5° » — $d = 1.434$	40 gr.

Il reste un résidu (3 gr.) qui n'a pas distillé. L'expérience faite sur des produits de densité plus élevée que le précédent donne des fractions dont la densité ne s'élève jamais au-dessus d'un certain maximum.

Par exemple, pour un produit de $d = 1,465$, la troi-

sième décimale de cette valeur varie seule pour les différentes fractions.

Certains produits du commerce se montrent légèrement colorés en jaune.

Leur odeur, parfois fruitée, est souvent totalement différente de celle des produits purs.

Les constantes physiques (densité, point d'ébullition) ne sont pas suffisantes pour déterminer l'état de pureté d'un bromure d'éthyle.

En effet, il peut être souillé (comme nous le verrons plus loin) d'impuretés en trop faible proportion pour que ces données soient sensiblement modifiées. Il est donc indispensable de recourir à une étude chimique systématique.

RECHERCHE CHIMIQUE DES IMPURETÉS

Nous indiquerons d'abord sommairement les recherches qui ont été négatives.

A. — Recherches diverses.

1° **Acidité.** — De l'eau agitée de façon prolongée avec les bromures d'éthyle du commerce ne présente pas trace d'acide.

2° **Aldéhydes.** — Cette eau est ensuite examinée avec un réactif de Schiff récemment préparé. Réaction négative;

3° **Huile douce de vin.** — Nous avons procédé comme l'indique le Codex en mettant en évidence le

sulfate d'éthyle ; après saponification par la potasse alcoolique on obtient un résidu cristallisé insoluble dans l'alcool. On évapore. Le produit repris par de l'eau légèrement chlorhydrique ne précipite pas par addition de chlorure de baryum ;

4° **Acide nitrique.** — Réaction de la diphénylamine négative ;

5° **Chlorure et iodure d'éthyle.** — Après saponification, la réaction avec le réactif de Villiers est négative. Il en est de même pour la recherche de l'iodure d'éthyle ;

B. — Alcool. Ether.

Si l'on examine les valeurs des densités et les points d'ébullition des divers échantillons, on est frappé de ce que ces chiffres sont peu élevés.

Ce fait s'explique par ce que le bromure d'éthyle est souvent employé mélangé avec de l'éther anesthésique. Par suite, un certain nombre de fabricants se croient autorisés à ne pas le purifier en vue d'éliminer l'éther. Il a été de plus indiqué que le bromure d'éthyle pur s'altérerait à la lumière et qu'une trace d'alcool empêchait cette altération. D'où l'addition probablement volontaire dans certains cas d'une faible proportion de ce produit.

Cependant, le Codex ne prévoit pas ces additions puisqu'il préconise comme essai le dosage du brome.

Ainsi que nous l'avons signalé à propos de la densité, les auteurs ont toujours constaté que celle-ci était très

faible pour les différents échantillons du commerce, mais la cause qu'ils attribuent à cette faible valeur n'est pas toujours la même.

Certains, et en particulier MM. TIMMERMANS et MARTIN, accusent la présence d'alcool.

Ils estiment que celui-ci ajouté en excès au cours de la préparation et non combiné reste dissous dans le bromure d'éthyle. Ils signalent que l'éthanol et le bromure d'éthyle forment un azéotrope dont le point d'ébullition est voisin de celui du bromure d'éthyle 37°5, et que c'est cette azéotropie qui explique l'impossibilité de purifier le produit par distillation (nous reparlerons plus loin de cette azéotropie).

Cependant SCHLOVEN, et avec lui un certain nombre d'auteurs allemands, indiquent qu'il s'agit d'éther formé au cours de la préparation et que la proximité des points d'ébullition empêche de séparer.

En réalité, l'industrie chimique prépare le bromure d'éthyle avec un certain excès d'acide sulfurique et tout l'alcool est transformé soit en éther, soit en bromure d'éthyle. L'alcool ne se trouve que dans les échantillons où il a été ajouté par le fabricant.

En effet, s'il s'agissait d'alcool, certains échantillons qui en renferment jusqu'à 6 à 7 % pourraient être ramenés, par distillation, à 3 %, ce qui correspond à l'azéotrope ; or, il n'en est rien.

En outre, le traitement par l'eau modifierait un peu le volume (Codex).

De plus, la distillation dont nous donnons le détail page 14 indique un enrichissement progressif en bro-

mure d'éthyle et c'est le contraire qui se produirait s'il s'agissait d'alcool.

Enfin, nous avons imaginé l'essai suivant pour la recherche de l'éther :

Dans un col droit, bouché à l'émeri, nous avons laissé en contact du bromure d'éthyle contenant de l'éther avec une solution hydro-alcoolique de nitrate d'argent.

Lorsque nous avons débouché, au bout de quelques jours, le col droit, il s'en dégageait une odeur d'éther extrêmement nette.

Le même essai fait avec du bromure d'éthyle pur a été négatif.

C. — Bromoforme.

Les seuls corps rencontrés en assez grande quantité dans le bromure d'éthyle du commerce sont l'alcool et l'éther qui ne semblent pas devoir rendre dangereux l'emploi du produit : on devait s'attendre à la présence, à l'état de traces, d'un corps toxique.

Des composés pouvant prendre naissance, au cours de la préparation, le plus plausible était le bromoforme. Cette hypothèse a été vérifiée par l'expérience.

Nous aurions désiré obtenir à partir du bromoforme une matière colorante, produit bien stable dont l'intensité de coloration variable aurait permis un dosage colorimétrique.

Le bromoforme possédait pour cela l'avantage de former des corps de la série du triphénylméthane.

Nous pensions donc réaliser avec la diméthylaniline (en présence d'un catalyseur) du violet hexaméthylé. Malheureusement, la présence du bromoforme n'est pas nécessaire à la formation de ce violet. Cet inconvénient, contrairement à ce que nous avons pensé tout d'abord, n'est pas dû à une impureté de la diméthylaniline. La diméthylaniline rectifiée nous a donné le même résultat.

Nous avons alors eu recours à la diéthylaniline dont la facilité de combinaison est beaucoup moindre et qui conduit aussi à un violet cristallisé.

Dans un tube à essai bien propre (tube 1) nous avons mis 50 cgr. de trichlorure d'aluminium, 1 cmc. de diéthylaniline et une goutte de bromoforme. Ce tube est plongé dans le bain-marie bouillant en même temps que le tube témoin dépourvu de bromoforme (tube 2).

Le tube 1 se colore instantanément en violet intense.

Le tube 2 se colore en rose plus ou moins foncé.

Une goutte prélevée du tube 1 et diluée dans quelques centimètres cubes d'alcool donne une solution limpide violette, homogène.

Une goutte du liquide 2 ne donne qu'une légère coloration rose. Les colorations sont stables et permettent une diagnose très nette.

Malheureusement la réaction est peu sensible et la matière colorée qui se produit également en l'absence de bromoforme vient gêner considérablement l'appréciation de cette réaction lorsque la dilution est de 1/20

ou 1/50. Elle ne peut donc être utilisée pour des micro-recherches.

DENIGÈS indique, à propos du chloroforme et du bromoforme, l'emploi d'un réactif primaire qui est la potasse alcoolique à 5 %.

Si à ce réactif on ajoute une goutte d'aniline et quelques gouttes du produit à essayer, on obtient, par chauffage, la phénylcarbylamine. Cette réaction est négative pour une dilution au centième.

D'autre part, le bromoforme possède la propriété de donner des réactions colorées avec les phénols en présence de potasse.

En particulier, la solution de potasse alcoolique à 5 %, additionnée d'une petite pincée de B. naphtol et du liquide à essayer, donne par ébullition une coloration bleue.

Avec une solution de bromoforme au 1/20^e, la coloration obtenue est nette mais vire rapidement au jaune.

A la dilution de 2 % la coloration n'est plus bleue, mais verte, à cause du jaunissement de la solution de potasse.

A 1/200^e, la réaction n'est plus perceptible.

Nous avons fait varier de 2 à 10 % la concentration de la solution de potasse et nous avons varié la quantité de IV gouttes à 2 cmc.

Nous avons également fait varier la quantité de B. naphtol de 0 gr. 01 à 0 gr. 50. Les résultats ont été identiques.

Nous avons essayé successivement un certain nombre de phénols sans obtenir de meilleur résultat.

Seule la réaction avec le thymol que signale DENIGÈS se montre extrêmement sensible et c'est à elle que nous nous sommes arrêté pour une étude détaillée.

Dans un tube à essai on verse $1/2$ cmc. de solution alcoolique de thymol à 5 %, on ajoute une pastille de potasse et quelques gouttes du liquide à essayer.

Après 30 secondes d'ébullition, on obtient une coloration jaune plus ou moins foncée. Si on ajoute alors 1 cmc. d'acide sulfurique pur et si l'on porte à l'ébullition, on obtient une belle couleur violette.

En réalité, la coloration jaune initiale n'est pas perceptible dans les solutions diluées et l'intérêt de cette réaction réside dans le « renforcement » par l'acide sulfurique. C'est sur cette deuxième coloration seule que nous nous sommes basé.

Elle doit être violet foncé pour $1/10^e$.

Elle doit être mauve rosée pour $1/100^e$.

Elle doit être rosée pour $1/1000^e$.

Cette dernière est encore suffisamment nette pour qu'il n'y ait pas de doute.

Malheureusement, on est souvent induit en erreur et une grande habitude est nécessaire.

En effet, de simples impuretés provenant soit d'acide sulfurique impur, soit d'un tube à essai insuffisamment lavé, conduisent à des teintes jaune rosé qui peuvent faire conclure à tort à un examen positif.

Il est donc absolument nécessaire de prendre les petites précautions suivantes :

1° S'assurer que l'acide sulfurique employé chauffé seul dans un tube à essai ne jaunit pas.

2° Faire la réaction à blanc dans un tube à essai minutieusement lavé (mélange sulfochromique puis potasse). Si le produit de cette réaction est rigoureusement blanc, rincer le tube à l'eau distillée et recommencer avec le liquide à essayer.

Il est malheureusement impossible de faire une échelle colorimétrique ; en effet, les colorations obtenues (comme celles produites par le B. naphтол) sont fugaces. Il faut donc avoir une grande pratique. Lorsque la réaction est achevée, on détermine par comparaison la teneur en bromoforme. On ne peut d'ailleurs indiquer qu'un ordre de grandeur.

Pour les divers échantillons, la quantité varie de 1 p. 200 à 1 p. 1000 et elle est exceptionnellement de 1 % ; elle n'a jamais été négative avec un produit du commerce.

Le mécanisme de cette réaction est complexe.

Lorsqu'on fait agir du bromoforme (ou du chloroforme) sur un phénol, il se produit finalement un aldéhyde phénol ; en particulier, s'il s'agit de phénol ordinaire, on obtient l'aldéhyde salicylique et son isomère, l'aldéhyde P. oxy-benzoïque, et en même temps une résine rose qui doit sa couleur à l'aurine (TIE-MAN et REIMER, *Ber.* 9. 423-424).

L'aurine n'est pas le seul constituant de cette résine.

Dans le cas du B. naphthol, on obtient encore un aldéhyde. M. FOSSE, qui a étudié ces réactions et particulièrement celle du B. naphthol, a bien voulu nous donner quelques renseignements.

La formation des aldéhydes-phénols est accompagnée de colorations extrêmement fugaces qui sont produites par un terme de passage (vraisemblablement dérivé quinonique ou quinolique). Celui-ci se retransforme bientôt. Et c'est ce qui explique le caractère peu durable de cette réaction. C'est pour cette raison que nous nous étions adressé à la réaction avec la diéthylaniline ainsi que nous l'avons indiqué plus haut.

D. — Examen des résidus de distillation.

Ainsi que nous l'avons vu, page 12, deux cas sont à considérer :

a) **Cas d'un résidu abondant par distillation de l'échantillon 5.** — C'est un liquide huileux d'odeur très forte, fruitée, de couleur ambrée. Nous en avons calculé la densité grâce à une petite ampoule étalonnée auparavant avec du tétrachlorure de carbone. Nous avons obtenu la valeur : 1,04.

Nous en possédions 3 cmc. que nous avons introduits dans un petit appareil à distillation. Il s'agit à coup sûr d'un mélange car la température d'ébullition oscillait entre 105° et 119°.

L'ébullition a provoqué un noircissement. La réaction du bromoforme était fortement positive (comprise entre 1/50° et 1/100°). L'examen du tableau ci-dessous

nous conduit à penser qu'il s'agit d'un mélange de bromure de butyle et d'amyle avec du pentanol, le bromoforme s'y trouvant concentré par la distillation.

Bromure de Butyle	$d = 1.282$	Eb = 102°
Bromure d'Amyle	$d =$	Eb = 117°
Alcool iso-amyle.....	$d = 0.814$	Eb = 130°
Pentanol 2	$d = 0.808$	Eb = 119°5
Pentanol 3	$d = 0.819$	Eb = 115°

b) Cas du résidu des produits habituels du commerce. — La distillation de 2 kgr. d'un bromure d'éthyle commercial conduit, comme nous l'avons indiqué (p. 14), à un résidu de 2 cmc. environ resté au fond du ballon; nous en recueillons 1 cmc. environ.

Le ballon est rincé avec 5 cmc. d'alcool et sur cette solution la réaction que nous avons indiquée page 21 donne une coloration à peine inférieure à celle qui correspond au bromoforme.

La quantité minime du résidu recueilli (inférieure à 1 cmc.) ne permettant pas la mesure, même approchée, de son point d'ébullition par les procédés classiques, nous avons appliqué pour le caractériser, une méthode permettant la détermination de cette constante à partir de très petites quantités de substance. Cette méthode, applicable même à un liquide dont on ne possède qu'une goutte, consiste à déterminer la position de son point d'ébullition sur la courbe représentant les tensions de vapeur en fonction de la température. Ce point correspond en effet à la température à laquelle la tension de vapeur égale la pression supportée, c'est-à-dire dans le cas général la pression atmosphérique.

L'appareil construit à cet effet permet la mesure de la tension jusqu'à des valeurs dépassant même 760 mm.

Le schéma ci-dessous illustre le principe de la méthode suivie.

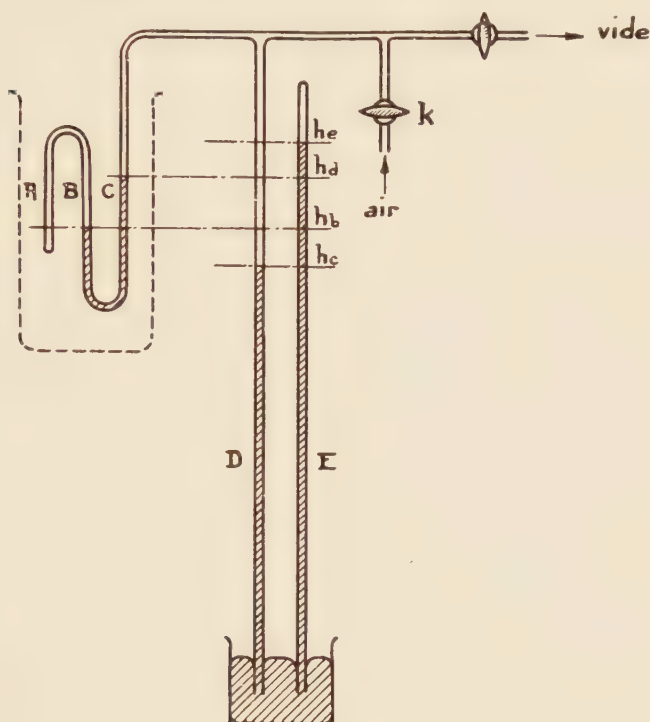


Fig. 1.

Un tube réservoir A est soudé à la branche B d'un tube en U qui servira ultérieurement de manomètre. La seconde branche C de ce tube est soudée, d'une part au tube barométrique D, et d'autre part à la trompe à vide, un ajutage latéral K permettant la rentrée de l'air.

On introduit en A la substance, on la solidifie par

un procédé convenable, on fait le vide dans l'appareil (le baromètre E permet de suivre l'opération). Ceci fait, par un artifice d'appareillage représenté sur le schéma, on garnit de mercure les branches B et C du manomètre, on place les tubes A, B, et C dans un bain à température t et l'on *compense* la dénivellation en B et C au moyen d'une rentrée d'air par K.

De la mesure des niveaux h_b , h_c , h_d , h_e , effectuée au moyen d'un cathétomètre sur chacun des tubes b , c , d , e , on déduit la pression en A par la formule :

$$p = (h_c - h_b) + (h_e - h_d),$$

Il importe évidemment que la vapeur emprisonnée en A soit saturante, ce qui n'exige pas beaucoup de liquide.

On répète les mesures t_1 , t_2 , t_n degrés.

Le tableau suivant donne, tous calculs faits, les tensions de vapeur de la portion étudiée en fonction de la température.

Température t	Tensions de vapeurs f
16°	59,8 m/m
46°5	145,2
57°5	203,3
72°	219,5
81°	247,2
85°	257
97°	381
115°	484,8
131°	609,3
149°	731,2
153°5	751,6

Ces valeurs expérimentales, reportées sur un graphique, montrent que la tension de vapeur de la substance

étudiée est voisine de 760 mm. de mercure pour une température de 153°. Elle est donc très voisine de celle du bromoforme dont le point d'ébullition sous cette même pression est de 152°.

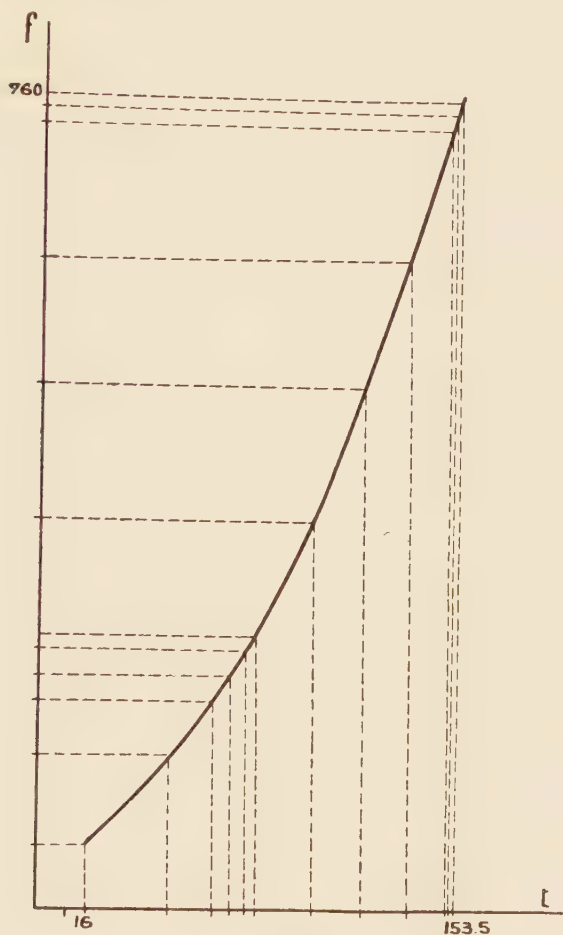


Fig. 2.

Purification d'un bromure d'éthyle impur.

Lorsque le bromure d'éthyle mis en œuvre contient les impuretés précédemment mises en évidence on peut avoir à les éliminer.

L'élimination des dérivés bromés, des alcools supérieurs, qui se rencontrent parfois, se fait aisément par distillation ; nous examinerons donc seulement le cas de l'éther, de l'alcool et du bromoforme.

ÉLIMINATION DE L'ÉTHER

La plupart des auteurs signalent que l'on sépare aisément le bromure d'éthyle de l'éther qu'il contient, — ce qui a fait l'objet d'un brevet, — en le lavant à l'acide sulfurique concentré, ce lavage amenant une perte assez sensible en bromure d'éthyle.

Nous avons expérimenté cette méthode en traitant un bromure d'éthyle commercial de $d = 1,420$ par l'acide sulfurique à la température ordinaire. Nous avons procédé à deux traitements successifs. Après chacun d'eux, le produit était lavé au carbonate de sodium, puis à l'eau, séché sur le carbonate de

potassium sec, enfin distillé. Le produit obtenu avait une densité = 1,456, c'est-à-dire éloignée de 1,474.

Nous avons essayé le traitement à chaud par l'acide sulfurique en distillant le bromure d'éthyle à rectifier sur de l'acide sulfurique pur. Nous n'avons obtenu aucun résultat.

Nous rapportant alors au travail de MM. TIMMERMANS et MARTIN que nous avons cité plus haut, nous avons essayé le traitement par l'anhydride phosphorique qu'ils préconisent. Il ne nous a pas donné de variation sensible de la densité du produit traité. Nous avons d'ailleurs essayé sans résultat d'améliorer le procédé en opérant avec un agitateur mécanique qui maintenait le contact pendant 5 heures.

Nous avons alors mis au point le procédé suivant ; c'est celui qui nous a donné les résultats les plus rapides. En outre, c'est le seul qui nous ait conduit à un produit de densité théorique.

Il consiste à traiter lentement le bromure d'éthyle refroidi à -15° par la chlorhydrine sulfurique. La quantité à ajouter est d'environ 2 à 3 %, sans excéder 5 %. On abandonne à -15° pendant 20 minutes environ, en agitant. On laisse alors la température remonter jusque vers 10° à 15° . Le bromure d'éthyle est jaune pâle et présente à sa partie inférieure un liquide brun. On décante. On ajoute alors à la partie supérieure du liquide et en agitant constamment des petits morceaux de glace. On décante à nouveau, puis on lave abondamment à l'eau glacée. On traite par le carbonate de sodium et l'on dessèche.

Un seul traitement appliqué à un produit commercial élève la densité de 1,420 à 1,471.

Il est indispensable, pour obtenir un aussi bon résultat, de prendre les précautions énumérées ci-dessus. En effet, si l'on ajoute une trop grande quantité de chlorhydrine sulfurique, l'eau provenant de la fusion de la glace réagit violemment sur la chlorhydrine en produisant un échauffement considérable qui provoque l'ébullition du produit.

Nous avons espéré obtenir un bon résultat par un autre moyen. M. POURRET prépare le bromure d'éthyle par action du tribromure d'aluminium sur l'éther ; nous pensions donc que le traitement d'un bromure d'éthyle souillé d'éther par le tribromure d'aluminium détruirait l'éther en enrichissant le produit en bromure d'éthyle.

Malheureusement, le rendement de cette réaction est très mauvais et une petite partie seulement de l'éther est transformée. En effet, du bromure d'éthyle (100 gr.), de densité 1,440, additionné de 5 gr. de bromure d'aluminium agité et laissé en contact 48 heures, avait une densité de 1,448 à 1,449 après filtration et distillation.

ÉLIMINATION DE L'ALCOOL

Ainsi que nous l'avons signalé plus haut, l'élimination de l'alcool ne peut se faire par distillation malgré la différence des points d'ébullition.

Le bromure d'éthyle, en effet, forme avec l'éthanol

un azéotrope de point d'ébullition $E = 37^{\circ}5$ et correspondant à 3 % d'alcool.

Pour obtenir la séparation par distillation, il faudrait ajouter un troisième corps qui formerait avec l'éthanol un azéotrope de température d'ébullition inférieure à celle du précédent.

Un corps remplit ces conditions (LECAT, *Distillation des mélanges azéotropiques*, 1918) : le bromure d'isopropyle. Le bromure d'isopropyle forme un azéotrope à 2,5 % d'alcool, température d'ébullition : $E = 36^{\circ}$.

Les procédés chimiques d'élimination indiqués pour l'éther sont applicables à l'alcool.

ÉLIMINATION DU BROMOFORME

L'élimination du bromoforme qui se trouve en très faible proportion ne peut se faire par voie chimique.

La distillation à la pression atmosphérique, avec de très bonnes colonnes, ne donne un résultat appréciable que pour des proportions importantes de bromoforme (quantités de l'ordre de 1 % par exemple).

Lorsque le bromoforme ne se trouve qu'à l'état de traces, le produit distillé à $38^{\circ}5$ est semblable au produit initial.

Nous avons pensé que cela était dû à la tension de vapeur du bromoforme à cette température : 16 mm.

Par conséquent, nous devons abaisser la température de la distillation, pour avoir plus de chance d'éli-

miner le bromoforme (voir tableau et courbes).

Nous avons opéré à -15° , température qui nous a paru optima. Cette température est inférieure de 24° à la température de solidification du bromoforme. Elle permet cependant d'opérer avec la trompe à eau et une légère rentrée d'air.

Endistillant ainsi 200 gr. de produit maintenus à -15° et condensés dans un flacon refroidi par la neige carbonique, nous avons obtenu sous 85 mm. de pression 160 gr. de produit qui étaient rigoureusement dépourvus de bromoforme.

Cette méthode d'élimination rapide très sûre donne un bromure d'éthyle excellent pour l'anesthésie avec un rendement très suffisant.

Cependant l'application de ces méthodes de purification est onéreuse et souvent compliquée. Nous allons passer en revue les différentes méthodes de préparation employées jusqu'alors et nous indiquerons ensuite celles qui nous ont paru donner les produits les plus purs.

Méthodes de préparation.

CLASSIFICATION

1° A partir du phosphore.

2° Bromure alcalin — Acide sulfurique — Alcool.

3° Action de l'acide bromhydrique :

a) sur l'alcool.

b) sur l'éthylène.

4° Procédés divers :

Action du bromure d'aluminium sur l'éther et sur le chlorure d'éthyle.

Action du bromure de carbone sur alcool absolu.

Action du bromure de potassium sur le paratoluène sulfonate d'éthyle.

Action du bromure de potassium sur le sulfate neutre d'éthyle.

I. — PROCÉDÉS UTILISANT LE PHOSPHORE

SERULLAS (*Ann. Chim. et Phys.*, II, 34, 99, 1827) indique le procédé suivant :

Dans une petite cornue on dispose 40 gr. d'alcool à 48° + 1 partie de phosphore (l'excès est sans incon-

vénient) puis, peu à peu, on verse 7 à 8 parties de brome par une tubulure.

Avec dégagement de chaleur, il se produit de l'acide bromhydrique et de l'acide phosphoreux. On distille à basse température.

Ce moyen évite la préparation du bromure de phosphore qui exige des précautions et en particulier d'opérer dans une atmosphère d'anhydride carbonique.

II. — PROCÉDÉ WESTON

(*Chem. Soc.*, t. 107, 1489).

Ce procédé basé sur les méthodes de VRIJ (*Jahres-ter*, 441, 1857) permet d'obtenir le bromure d'éthyle par action du bromure de sodium et de l'acide sulfurique sur l'alcool.

WESTON signale que le procédé habituel qui utilise un grand excès d'alcool (avec un rendement de 50 % de l'alcool utilisé) conduit à la formation d'éther par suite de la haute température de la réaction.

En conséquence, un traitement spécial est nécessaire, ce qui ne va pas sans perte de bromure d'éthyle.

En outre, on utilise le bromure de potassium au lieu de bromure de sodium moins coûteux.

L'auteur fait remarquer qu'en perfectionnant ce procédé, en prenant garde d'éviter l'élévation de la température, et en employant certaines proportions, on peut obtenir un rendement de 80 % sans formation d'aucune trace d'éther.

Il utilise une proportion équimoléculaire d'alcool absolu, d'acide sulfurique (densité $d = 1,84$) et de bromure de sodium ; il ajoute, en outre, 5 à 10 % d'eau (du poids de l'alcool) et un excès d'acide sulfurique de 5 % du poids théorique.

L'alcool et l'eau sont mélangés dans un ballon à fond rond de la grandeur voulue (pour 6 molécules-grammes de chacune des substances en réaction, un ballon de 2 litres à fond rond est de grandeur suffisante). L'acide sulfurique est ajouté ; le mélange doit être bien refroidi pendant la réaction. Au mélange refroidi on ajoute le bromure de sodium sous forme de poudre grossière. Le ballon est alors porté dans un bain-marie spacieux et on adapte un bon réfrigérant dont l'extrémité affleure l'eau contenue dans un flacon à large ouverture trempant dans l'eau froide. On chauffe alors le bain-marie doucement, afin que l'élévation de la température soit lente et jusqu'à ce que les gouttes tombent du réfrigérant ; on ne doit élever la température que lorsque la vitesse de formation du bromure d'éthyle se ralentit.

Quand l'eau bout on remplace le bain-marie par un bain de sable et à nouveau la température n'est augmentée qu'avec précaution pour que le bromure d'éthyle distille régulièrement ; on cesse lorsqu'il ne se forme plus de bromure d'éthyle. Il ne doit pas y avoir formation d'écume.

La seule perte réside dans la formation d'acide bromhydrique durant la première heure de chauffe, encore celle-ci pourrait-elle être diminuée en augmen-

tant la quantité d'eau ; par ailleurs, cet acide bromhydrique, passant dans le réfrigérant, se dissout dans l'eau et peut être récupéré à l'état de bromure de sodium.

Le bromure brut est séparé dans l'eau acide, lavé avec une solution alcaline, laissé 1/2 heure en contact avec du chlorure de calcium fondu ; on distille lentement à nouveau au bain-marie et on constate que plus de 95 % du bromure d'éthyle distillera entre 38°5 et 39°5.

Alcool	Eau	SO^4H^2	BrNa	$\text{C}^2\text{H}^5\text{Br}$	%
92	—	200	206	185	84,9
138	—	300	309	270	85,6
184	—	400	412	370	84,9
276	15	620	618	550	84,0
276	20	625	618	556	85,0

III. — PROCÉDÉ NORRIS

(*Am. Chem. Journ.*, 38, 627-642, II, 1907).

NORRIS prépare les bromures d'alkyles par ébullition à température constante de l'alcool correspondant avec un grand excès d'hydracide en présence d'eau.

IV. — PROCÉDÉ FOURNIER

(*Bull. Soc. Chim.*, 35, 621, 1906).

M. FOURNIER rappelle que la préparation des bromures, à partir de l'acide bromhydrique, a été faite d'une manière générale en saturant à froid l'alcool par l'acide bromhydrique gazeux ou par l'acide bromhydrique fumant et en introduisant ce mélange dans un tube scellé chauffé vers 120°.

Il a constaté qu'on obtient un aussi bon résultat d'une manière plus pratique en opérant en une seule phase. Dans un premier ballon, muni d'un tube à brome, on fait tomber, goutte à goutte, du brome sur du toluène chauffé à 30° ou 35°, en présence de 2 % de fil de clavecin. L'acide bromhydrique formé passe dans un réfrigérant à reflux, puis dans un tube en U contenant du phosphore. Il arrive enfin dans un second ballon contenant de l'alcool à 95° chauffé au bain-marie et comportant une colonne de Vigreux.

On opère alors en deux temps :

1° Pendant l'écoulement de la première moitié du brome on chauffe vers 70°;

2° Pendant la fin de l'écoulement, on chauffe vers 80°. On achève enfin la distillation en élevant la température à 90°.

V. — PROCÉDÉ TABOURY

Il consiste à éthérifier les alcools par l'acide bromhydrique préparé au sein même de l'alcool.

M. TABOURY, rappelant la méthode de FOURNIER, indique qu'il a constaté qu'il était inutile de préparer à part l'acide bromhydrique. Il emploie le dispositif suivant :

Dans un ballon de 1 litre 1/2 à 2 litres, on mélange 350 gr. de naphthaline à 3 molécules-grammes d'alcool. Le ballon est fermé par un bouchon que traversent :

1° Un entonnoir à brome ;

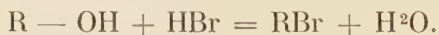
2° Un tube à distillation auquel on adapte un réfrigérant descendant.

On introduit, goutte à goutte, par l'entonnoir à brome, 500 à 550 gr. de brome et on chauffe le ballon au bain-marie, au bain de chlorure de calcium, au bain de paraffine ou à feu nu suivant l'éther à préparer. On règle le feu de façon que le thermomètre du tube à distiller indique une température légèrement supérieure au point d'ébullition du bromure. Celui-ci commence de distiller au bout de quelque temps. Lorsque tout le brome a été introduit, on élève la température pour achever la distillation du bromure.

Le liquide recueilli est lavé rapidement à la potasse, pour enlever le brome qu'il a entraîné, puis à l'eau après dessiccation sur le chlorure de calcium. Une seule distillation suffit pour avoir un produit pur ; on obtient un rendement de 75 à 85 %.

VI. — PROCÉDÉ DE LA PUBLICATION
« ORGANIC SYNTHÈSE »
(Alkyl and alkylenbromide).

Le procédé est général : il est représenté par les formules suivantes où R est un radical alcoolique.



Il consiste à traiter l'alcool en excès (25 %) avec une solution à 48 % d'acide bromhydrique, additionnée d'acide sulfurique. On chauffe au réfrigérant à reflux jusqu'à transformation, puis on distille.

On obtient la solution d'acide bromhydrique par action de l'anhydride sulfureux sur le brome, en présence d'eau (*J. Chem. Soc.*, 77, 648, 1900).

Dans un ballon à fond rond de 3 litres, on place :

1.200	grammes de brome.
500	» d'eau.
1.500	» de glace pilée.

On fait passer un courant rapide de gaz sulfureux. L'extrémité du tube à dégagement est placée sous la surface de la couche de brome. Le courant d'anhydride sulfureux est réglé de façon que le gaz soit complètement absorbé. Il faut environ 2 heures pour achever la réduction.

Le ballon présente alors une coloration jaune uniforme qui ne doit pas être modifiée par addition d'anhydride sulfureux (éviter l'excès).

Pour éviter les pertes d'acide bromhydrique gazeux, il est utile de refroidir le mélange durant la réaction et de l'agiter fréquemment.

On peut alors relier le ballon à un réfrigérant et distiller l'acide bromhydrique, de façon à obtenir une solution à 48 %.

Cependant, pour les préparations de bromure d'alkyle, il n'est pas nécessaire de distiller le mélange, le fait qu'une demi-molécule d'acide sulfurique est présente pour chaque molécule d'acide bromhydrique n'est pas un désavantage puisqu'on désire la présence d'acide sulfurique ; il suffit en conséquence d'en ajouter une quantité plus petite proportionnellement.

Lorsqu'on veut préparer du bromure d'éthyle, il

faut éviter l'excès de gaz sulfureux, le dégagement durant la distillation du bromure d'éthyle amènerait une large perte de ce produit volatil. Une solution d'acide bromhydrique est préparée dans un flacon de 5 litres par la réaction de 1.000 gr. de brome en présence de 1.100 gr. de glace (un mélange de 2.075 gr. d'acide bromhydrique aqueux à 48 % et 600 gr. d'acide sulfurique peuvent être utilisés à la place du mélange réduit ci-dessus).

Après addition de 500 gr. d'alcool éthylique à 95°, on relie le ballon à un réfrigérant et on ajoute lentement, par un entonnoir à décantation, 1.000 gr. d'acide sulfurique concentré. On chauffe alors très lentement, après avoir adapté au réfrigérant descendant un tube qui se rend dans un ballon contenant de la glace et de l'eau. Le bromure d'éthyle brut (1.055 gr.) est traité comme habituellement.

NOTA. — Le lavage à l'acide sulfurique concentré est superflu si on ne désire pas un produit très pur, un lavage avec 300 gr. d'acide sulfurique amenant une perte de poids de 10 gr.

VII. — PROCÉDÉS DIVERS

1° **Procédé Pourret** (*Soc. Chim.*, 293, 1901).

Il consiste à obtenir le bromure d'éthyle par l'action du tribromure d'aluminium sur le chlorure d'éthyle. Dans un matras de Wurtz on introduit 4 ampoules de chlorure d'éthyle, plus 58 gr. de tribro-

mure d'aluminium pulvérisé, proportions correspondantes à l'équation :



Le matras étant scellé, on casse les ampoules par agitation. La réaction commence, le liquide se rassemble au fond et le tribromure d'aluminium se dissout. Il se forme bientôt un précipité de trichlorure d'aluminium et l'on observe un gros dégagement de chaleur ; on retourne alors le matras et on en brise la pointe dans l'eau légèrement chlorhydrique glacée, le liquide s'échappe lentement sous la pression intérieure. On obtient, avec 70 % de rendement, un liquide qu'il suffit de traiter comme habituellement.

2° **Procédé Plotnikoff** (*Bull. Soc. chim.*, 1201. 1603, 1908).

Le tribromure d'aluminium se combine à l'éther en donnant un complexe ; on obtient celui-ci en faisant absorber de l'éther à du tribromure d'aluminium disposé en couches minces. Le composé obtenu se décompose par distillation en donnant du bromure d'éthyle.

3° **Procédé Ponzio** (*Gaz. Chim. Ital.*, (2) 36, 148-150, 20 juin 1906).

On obtient du bromure d'éthyle en traitant du tétrabromure de carbone par de l'alcool à 150°. Il se forme du bromure d'éthyle, du bromoforme et des traces d'acétaldéhyde.

4° Préparation à partir du sulfate d'éthyle
(*Central Blatt*, II, 3388, 1930).

Lorsqu'on désire obtenir rapidement, et d'une façon accidentelle, du chlorure d'éthyle ou du bromure d'éthyle, les auteurs conseillent de faire agir le sulfate d'éthyle sur une solution alcoolique de chlorure de calcium, ou de bromure de calcium. On obtient ainsi le bromure d'éthyle avec une grande pureté.

5° Procédé de préparation « W. Rodionow ».
W. RODIONOW signale :

« Cette transformation élégante des méthyl-toluène-
« sulfonates des dérivés compliqués en iodurés, fit
« étendre cette réaction à la préparation des dérivés
« halogénés des carbures aliphatiques. Pour obtenir
« ces composés, on traite les éthers des acides arylsul-
« foniques en suspension par une solution concentrée
« de sels des acides halogénés, selon la réaction sui-
« vante :



R est un radical aromatique, Alc un alcoyle (CH^3 ; C^2H^5 ; C^5H^9 , etc...).

Me est le métal du premier groupe du système périodique et X représente chlore, brome ou iode.

« Cette réaction fut étudiée par mes collaborateurs
« (ELEXIEFF, CARCANAS, OWSJANNIKOWA et d'autres) sur
« un grand nombre d'éthers et de sels et donna dans
« tous les cas des résultats positifs. C'est ainsi qu'on ob-
« tient avec de bons rendements les iodures de méthyle,

« d'éthyle, de propyle, d'amyle et aussi les bromures
« et les chlorures correspondants. Vis-à-vis du pro-
« cédé ordinaire, cette nouvelle méthode se distingue
« avantageusement par sa simplicité, par les prix bas
« des produits intermédiaires, par l'absence des pro-
« duits isomères et secondaires et souvent par de meil-
« leurs rendements ».

**6° Préparation du bromure d'éthyle par action
de l'acide bromhydrique sur l'éthylène** (J. P. WI-
BAUT, J. J. DICKMANN, F. F. RUTGERS, *Rec. Trav. chim.
Pays-Bas*, 9, 470, 477, 1928).

L'auteur rappelle d'abord que BERTHELOT obtenait
du bromure d'éthyle en chauffant à 100° une solution
saturée d'acide bromhydrique avec de l'éthylène,
dans une ampoule en verre scellée.

D'une façon générale, la réaction est d'autant plus
facile que l'oléfine est plus élevée. Elle se fait mieux
avec l'acide bromhydrique qu'avec l'acide chlorhydri-
que, et mieux encore avec l'acide iodhydrique.

Les auteurs examinant que la réaction était exo-
thermique : $\text{CH}^2 + \text{BrH} + 14^{\circ},91$ (THOMSEN) et, sui-
vant BERTHELOT, 29°, 1 ont pensé que la réaction
devait se faire assez rapidement et à une tempéra-
ture assez basse en présence d'un catalyseur appro-
prié.

Ils ont conclu de leurs expériences que le chlorure
de bismuth était le plus actif.

L'éthylène est préparé par l'excellente méthode de

SENDERENS en envoyant les vapeurs d'alcool sur un catalyseur convenable.

On a obtenu de bons résultats avec un catalyseur préparé comme suit : de l'amiante purifiée était imprégnée d'une solution concentrée de sulfate d'aluminium ; le mélange était évaporé à siccité, séché à 130° et pulvérisé. Le catalyseur peut être employé pendant un long temps, bien qu'une substance carbonneuse soit déposée à la surface. Deux tubes de réaction sont chauffés par une résistance ; la température est maintenue à 370° - 380° . Le rendement en éthylène est d'environ 100 cmc. à la minute quand le volume de l'espace de réaction = 295 cmc.

Le produit obtenu contient un peu d'hydrogène qui n'a pas d'inconvénient. Les gaz sont conservés dans des gazomètres gradués sur l'eau.

L'éthylène passe dans un flacon laveur à acide sulfurique concentré, puis à travers un tube desséchant rempli de Cl^2Ca anhydre où il est mélangé avec de l'acide bromhydrique produit par catalyse avec du brome et de l'hydrogène en présence d'amiante pure.

Le produit de réaction traversait des tubes remplis d'anthracène afin de retenir le brome, puis, dans des laveurs à acide bromhydrique concentré.

Le mélange $\text{C}^2\text{H}^4 + \text{BrH}$ entre dans le tube de réaction. L'espace de réaction est constitué par un tube de verre de 100 cm. et 23 mm. de diamètre intérieur. Un fil de nichrome est enroulé directement et on peut obtenir, à l'aide d'une résistance, toutes les températures entre 100° et 300° .

La couche de catalyseur était de 98 cm. et occupait presque toute la section.

Le catalyseur était préparé de la manière suivante :

On dissout le bioxyde de bismuth dans l'acide bromhydrique concentré et on imprègne de l'amiante pure avec cette solution. Le mélange est évaporé presque à sec, mis dans le tube à réaction et chauffé 8 heures à 180°-200° dans un courant d'acide bromhydrique.

Les expériences faites avec beaucoup de détails pour le chlorure d'éthyle sont d'un caractère un peu hâtif avec le bromure. Avec l'amiante pure, la réaction devient perceptible vers 140°. En présence de bromure de bismuth la réaction commence vers 20°.

N°	Contenu du tube de réaction	Quantité de C ² H ⁴ en litres	Durée de l'exp. en heures	Température	Litres de C ² H ⁴ par heure	Résultats
121	amianté	1,9	2	140°	0,9	0 gr. 4 C ² H ⁵ Br
	pure	90 %				6 %
128		3,0	4	20°	0,75	pas de C ² H ³ Br
		93 %				
133	amianté +	1,2	2,5	90-100°	0,5	4 gr. 5 C ² H ⁵ Br
	Br ³ Bi	93 %				80 %
134		1,7	2,5	20°	0,5	6 gr. 6 C ² H ⁵ Br
		93 %				84 %
136		0,84	2	170°	0,4	3 gr. C ² H ⁵ Br
		93 %				80 %

Etude expérimentale des procédés de préparation.

Lorsque nous avons entrepris l'étude des procédés de préparation, nous ne nous attachions pas au « rendement » ou au « bon marché » des produits initiaux. Il s'agissait d'obtenir non un produit industriel, mais un produit pharmaceutique rigoureusement pur. Cependant nous avons dû éliminer des procédés de laboratoire dont l'application n'était pas assez pratique.

En outre, nous avons rejeté dès l'abord les procédés qui utilisent le phosphore ou le pentabromure de phosphore. M. Ferdinand ROQUES a fait en effet remarquer (*Journ. Pharmac. Chim.*, (7), 4, 113, 1911) que l'on obtenait ainsi un bromure d'éthyle possédant une odeur alliagée « qui n'est pas sa propriété » mais qui est due à la présence de dérivés phosphorés. D'ailleurs, la Pharmacopée allemande et l'Officine de Dorvault prescrivent de partir d'un bromure alcalin.

Nous avons éliminé également la méthode de Wibaut que nous avons signalée plus haut. C'est plutôt une méthode de laboratoire. Les autres méthodes signalées sont plutôt des modes de formation.

La double décomposition entre le sulfate neutre d'éthyle et un bromure alcalin nécessite la préparation

préalable de sulfate neutre d'éthyle, le produit obtenu ne présente pas de caractères de pureté supérieurs à ceux des autres méthodes et le rendement est mauvais.

Le procédé Rodionow présentait *a priori* de l'intérêt et nous l'avons étudié d'un peu plus près. Nous en rendrons compte dès maintenant, avant les procédés industriels, afin de bien montrer comment les méthodes usuelles nous ont amené à établir des résultats pratiques.

ÉTUDE DU PROCÉDÉ RODIONOW

Cette préparation du bromure d'éthyle indiquée par M. RODIONOW possède les avantages suivants :

Le paratoluènesulfonate d'éthyle peut être obtenu très aisément à partir du paratoluènesulfo-chlorure. Ce produit qui est un résidu de la préparation de la saccharine est d'un prix d'achat très peu élevé. En outre, les deux produits finaux étant le bromure d'éthyle et le paratoluènesulfonate de potassium, il suffit de traiter ce dernier par la chlorhydrine sulfurique pour régénérer le paratoluènesulfo-chlorure. Cette méthode présente l'intérêt d'être générale et théoriquement de ne pas donner naissance à des produits secondaires.

Elle comprend deux temps :

1^o Préparation du paratoluènesulfonate d'éthyle. — Le paratoluènesulfo-chlorure du commerce est généralement impur; pour le purifier, on lui fait subir plusieurs traitements par l'eau chaude (celle-ci

est sans action sur lui), puis on le dessèche. On peut procéder ensuite d'une des façons suivantes :

a) (BOURCET, *Bull. Soc. Chim.*, 11, 363, 1912). — On dissout une molécule de paratoluènesulfo-chlorure dans une molécule $1/2$ à deux molécules d'alcool préalablement desséché sur du carbonate de soude anhydre. On chauffe 2 ou 3 heures au réfrigérant jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement d'acide chlorhydrique et de chlorure d'éthyle. On verse alors le produit dans l'eau glacée, on recueille la partie insoluble, on la fait cristalliser dans le benzène et l'on distille dans le vide.

b) Le même auteur indique que ce procédé a l'inconvénient de donner des rendements inférieurs et de provoquer une perte d'alcool et il conseille d'opérer de la façon suivante :

On dissout au bain-marie une molécule de sodium dans 1000 cc. d'alcool et l'on ajoute peu à peu une solution filtrée de 1 molécule de paratoluènesulfo-chlorure dans 500 cc. d'alcool ; on agite et on refroidit. Le chlorure de sodium précipite et on distille sous le vide.

c) Enfin nous avons trouvé (*Die Fabrikation Pharmazeutischer und Chemisch. Sechurches Produkte*) les indications suivantes :

100 gr. de paratoluènesulfo-chlorure sont ajoutés à 45 gr. d'alcool à 95° dans un bécher ; on refroidit à -5° et l'on verse, dans un tube à entonnoir, de la

soude à 45-50 % très lentement et en agitant, de façon que la température ne dépasse jamais $t^{\circ} = 0$.

On cesse lorsque la réaction indique un excès de soude (papier de Curcuma ou thiazol), on verse alors 500 gr. d'eau glacée, on distille dans le vide sous 10 mm.

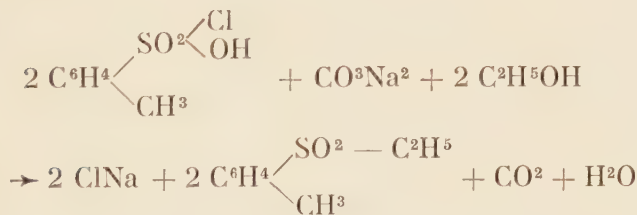
Cette méthode est assez longue car si l'on veut éviter l'élévation de la température, il faut ajouter la soude très lentement ; en outre, le terme de la réaction est assez difficile à distinguer.

Aussi il est beaucoup plus simple de procéder de la manière suivante :

Dans un ballon muni d'un réfrigérant, on chauffe au bain-marie :

2 molécules de paratoluènesulfo-chlorure,
1 » carbonate de sodium,
2 » d'alcool.

On ajoute un excès d'alcool (10 %). L'élévation de la température et le courant d'anhydride carbonique qui se dégage provoquent, en effet, une petite perte en alcool.



Lorsqu'il ne se dégage plus d'anhydride carbonique, on verse le contenu du ballon dans l'eau glacée ; on sépare, on lave à l'eau glacée.

Le paratoluènesulfonate d'éthyle se présente sous forme de cristaux prismatiques qui fondent à 32° et bouillent à 173°. Densité $D = 1.1736$. Il est insoluble dans l'eau ; soluble dans l'alcool, l'éther, le benzène, etc...

2° Obtention du bromure d'éthyle. — On obtient ensuite le bromure d'éthyle en chauffant le paratoluène sulfonate d'éthyle avec du bromure de potassium, soit à sec, au bain de sable, soit après avoir fait une bouillie du bromure de potassium avec de l'eau ou avec de l'alcool.

On obtient un bromure d'éthyle qui possède une odeur extrêmement désagréable. Nous avons donc rejeté ce procédé.

ÉTUDE DU PROCÉDÉ WESTON

Nous allons maintenant en venir à l'expérimentation du procédé « Weston ». C'est le plus courant et, à notre connaissance, le seul qui soit utilisé par l'industrie chimique. Or, tous les produits du commerce contiennent de l'éther et du bromoforme. Nous avons pensé *a priori* que leur formation était provoquée par la présence de l'acide sulfurique en excès.

Malgré les précautions que nous avons prises (évitant l'élévation de la température) les produits que nous avons obtenus par ce procédé contenaient du bromoforme et de l'éther. Ils étaient d'ailleurs semblables aux échantillons du commerce.

ÉTUDE DU PROCÉDÉ DE « L'ORGANIC SYNTHÈSE »

Entre le procédé précédent et ceux qui utilisent l'action de l'acide bromhydrique se place un procédé intermédiaire qui est indiqué par la publication *Organic Synthese*.

Dans un mélange de 200 gr. de brome et 220 gr. de glace (contenu dans un ballon pyrex de 2 litres), nous avons fait barboter un courant d'anhydride sulfureux. Le tube abducteur arrivait sous la surface du brome.

Pour obtenir la réduction complète, c'est-à-dire pour que le liquide ait pris une teinte jaune pâle, nous avons dû faire passer le courant de gaz sulfureux pendant 6 heures, soit un temps beaucoup plus long que celui indiqué par les auteurs.

Notre vitesse de courant était calculée pour obtenir la presque complète absorption de l'anhydride sulfureux.

La solution d'acide bromhydrique ainsi obtenue a été transvasée dans un ballon à distiller et on ajoute au mélange refroidi dans la glace 200 gr. d'acide sulfurique et 500 gr. d'alcool à 98 % à double rectification.

Nous avons alors chauffé. Le démarrage se fit un peu brutalement lorsque le bain-marie marquait 92°. Le bromure d'éthyle distille rapidement donnant, avec un rendement de 73 %, un produit de densité 1.468.

Nous avons recommencé l'expérience en opérant de façon différente.

L'acide bromhydrique obtenu en solution a été filtré sur un coton de verre pour éliminer les déchets organiques et obtenir une solution limpide.

Dans le flacon refroidi, nous avons ajouté 20 gr. seulement d'acide sulfurique et nous avons élevé très lentement la température, surtout en approchant de 70°. Le bromure d'éthyle a distillé. Lorsque la distillation a cessé de se faire, nous avons traité le distillat comme habituellement.

Le produit brut desséché correspondant à un rendement de 50 % avait une densité $d = 1.474$.

Nous avons ajouté 180 gr. d'acide sulfurique au résidu du ballon à distiller et chauffé à nouveau.

Le deuxième distillat correspondant à un rendement supplémentaire de 25 % avait, après traitement, une densité de 1.466.

Les deux distillats étaient rigoureusement limpides et incolores et d'odeur finement éthérée.

Le premier ($d = 1.474$) était complètement dépourvu d'éther. Le dosage du bromure nous a donné les résultats suivants :

Bromure d'éthyle	Bromure d'argent trouvé	Bromure d'argent calculé	Erreur
—	—	—	—
445	761	0.766	— 0,75 %
732	1.249	1.260	— 0,9
546	938	0.940	— 0,2

Le deuxième distillat ($d = 1.455$) contenait de l'éther.

Ces deux distillats présentaient la réaction du bromoforme, environ 1,800. Ils distillaient entièrement à 38°5.

Ces deux expériences établissaient déjà :

1° Que l'acide sulfurique provoquait la formation de bromoforme.

2° Que l'addition d'un excès d'acide sulfurique améliorait le rendement mais conduisait à des produits souillés d'éther.

3° En opérant avec de l'alcool pur on évitait complètement la formation de dérivés bromés des alcools supérieurs.

Nous étions donc conduit à chercher un mode de préparation qui n'utilisât pas l'acide sulfurique, celui-ci semblant se comporter comme un catalyseur de la formation du bromoforme.

Nous avons préféré éliminer les procédés Taboury et Fournier qui pouvaient nous amener des produits aromatiques volatils et nous avons étudié une méthode d'éthérification directe de l'éthanol par l'acide bromhydrique.

Celui-ci devait être obtenu par combinaison du brome et de l'hydrogène en présence d'un catalyseur.

Nous allons résumer ci-dessous les tâtonnements successifs qui nous ont amené à la méthode définitive.

Recherche d'une méthode synthétique.

A. — EXPÉRIENCES PRÉLIMINAIRES

Première expérience. — Nous avons combiné le brome et l'hydrogène dans un tube de porcelaine contenant du charbon activé et chauffé à 400°-500°.

L'hydrogène provenait d'une bouteille d'hydrogène (Société de l'Air Liquide) et traversait un compte-bulles à acide sulfurique.

Les vapeurs de brome étaient obtenues en chauffant à basse température (40° environ) un petit laveur contenant du brome.

L'hydrogène barbotait dans le laveur, se chargeait de brome dans une proportion qui variait avec la vitesse de passage de l'hydrogène et la température du brome. Bien entendu on doit régler la vitesse, de manière à obtenir un assez fort excès d'hydrogène.

Le tube de porcelaine était contenu dans un tube de terre, sur lequel était enroulé un fil nichrome parcouru par un courant électrique, et convenablement calorifugé.

Entre les deux tubes, nous avons disposé une pince thermoélectrique étalonnée et qui nous donnait la température du tube de porcelaine.

Avant de chauffer le tube, il est nécessaire de chasser l'air qu'il contient par un courant d'hydrogène.

Pendant ce temps, il ne faut pas faire passer du

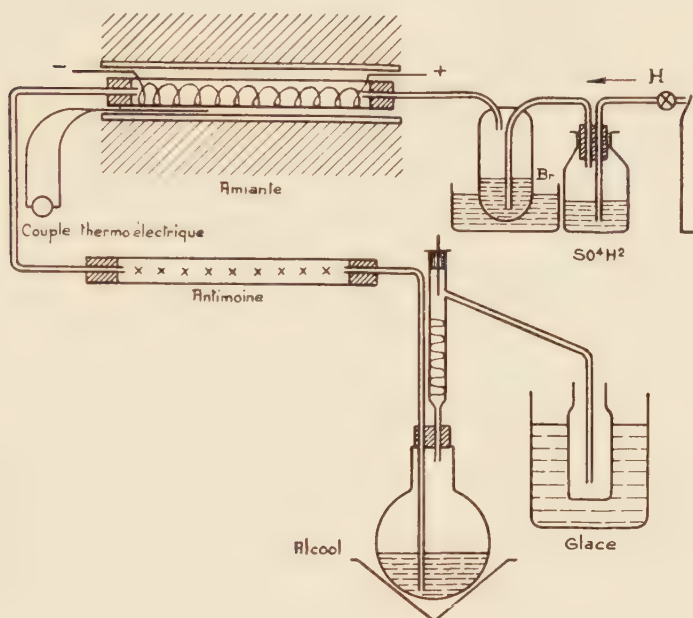


Fig. 3.

brome, car celui-ci ne peut se combiner à l'hydrogène à une température inférieure à 350°.

Pour cela, le laveur à brome était refroidi à une température voisine du point de congélation. Lorsque, l'air chassé, la température du tube de réaction atteint 350°, il suffit de remplacer le mélange réfrigérant par un bain-marie.

L'appareil a un fonctionnement convenable lorsque le mélange gazeux entré coloré dans le tube de porcelaine est parfaitement incolore à la sortie.

Un tube de verre contenant de l'antimoine en paillettes servait de filtre pour retenir le brome qui aurait pu se trouver entraîné.

Le courant d'acide bromhydrique venait barboter dans un ballon contenant de l'alcool pur chauffé vers 60° et surmonté d'une colonne Vigreux de 20 cm. de hauteur.

Le bromure d'éthyle distillait, entraîné par le courant d'hydrogène, sans que le thermomètre qui surmontait la colonne indiquât 38°. Il se condensait dans un réfrigérant et venait se rassembler dans un flacon refroidi à —5°.

Le produit obtenu ainsi, présentait la réaction du bromoforme très nettement. Nous avons pensé que cela provenait du brome entraîné pendant le début de l'expérience malgré le refroidissement.

Nous avons donc remplacé notre laveur par un laveur représenté par la figure ci-contre.

Il permettait de n'introduire le brome contenu dans l'ampoule supérieure qu'au moment favorable, l'air étant chassé de l'appareil et la température du tube suffisante.

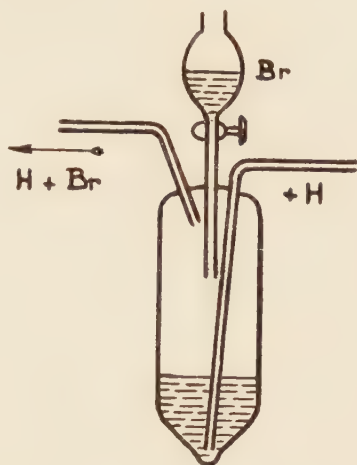
En outre, nous avons remplacé le charbon activé, utilisé comme catalyseur, par de l'amiante pure afin de comparer leur activité.

Malheureusement, même avec ces précautions, le procédé n'était pas satisfaisant.

1° Parce qu'il était difficile d'éviter l'entraînement du brome. Si le courant d'hydrogène est trop lent, le débit en acide bromhydrique est trop faible. Si le

courant est très rapide, le temps de contact dans le tube de réaction est insuffisant et l'acide bromhydrique entraîne du brome non combiné.

Fig. 4.
Appareil producteur
de vapeurs de brome.



En outre, le brome qui imprègne l'amianté au cours d'une première expérience se trouve entraîné non combiné au début de la seconde.

2° L'acide bromhydrique peu soluble dans l'alcool froid est encore moins soluble dans l'alcool chaud. Or, il faut chauffer assez fortement l'alcool pour obtenir la distillation. Dans ce cas, une partie de l'alcool distille et vient souiller le produit en même temps que se trouve diminué le degré de l'alcool restant dans le ballon.

Deuxième expérience. — C'est ce qui nous a fait penser à opérer en deux temps :

1° Préparation d'une solution aqueuse concentrée d'acide bromhydrique en faisant barboter le gaz acide

bromhydrique dans de l'eau froide jusqu'à ce que celle-ci en contienne 55 gr. pour 100 gr. de solution.

Cette solution colorée fortement en jaune ne cédait pas de brome libre par agitation avec du tétrachlorure de carbone et du sulfure de carbone ;

2° Addition d'alcool à 98° en grand excès (40 %) et ébullition.

Cette ébullition se fait fort mal malgré l'addition de corps poreux. Beaucoup d'alcool se trouve entraîné et le rendement est fort mauvais. Cette méthode devait donc être rejetée.

Troisième expérience. — Nous avons donc repris le montage de notre première expérience en y apportant les modifications suivantes :

1° Dans l'espoir d'obtenir un courant plus facilement réglable, nous utilisions l'hydrogène produit par un appareil continu. Cet hydrogène barbotait dans un laveur à permanganate de potassium sulfurique avant d'arriver au compte-bulles ;

2° Nous avons remplacé le tube contenant de l'antimoine par deux tubes parallèles contenant de l'amiante imprégnée d'anthracène et l'amiante pure par de l'amiante brute ferrugineuse :

3° Afin d'éviter que le bromure d'éthyle ne soit entraîné, nous avons refroidi le tube récepteur par de la neige carbonique contenue dans une bouteille thermos.

Lorsque la température eut atteint 500°, nous avons introduit le brome goutte à goutte. En effet, étant

donné la densité élevée, une grande hauteur de brome nécessitait une pression d'hydrogène que l'appareil ne pouvait donner.

Le brome était chauffé entre 40° et 50°.

En 14 heures, nous avons réussi à faire passer 100 gr. de brome.

L'alcool était chauffé au début à 70°, puis vers 80°-90° à la fin au bain-marie bouillant.

Nous avons obtenu un produit brut d'odeur fine complètement incolore et qui ne présentait que faiblement la réaction du bromoforme.

Le rendement avait été très mauvais (inférieur à 50 %) et ceci s'explique pour les raisons suivantes :

L'amiante impure employée comme catalyseur avait retenu une partie du brome combiné à l'état de bromure de fer.

Le filtre à anthracène avait retenu d'autre part une assez forte quantité de brome en excès (difficulté d'obtenir un courant d'hydrogène assez rapide).

Les inconvénients étaient donc les suivants :

1° D'une part, tube catalyseur de trop faible volume ;

2° D'autre part le débit d'hydrogène insuffisant avec l'appareil continu employé ;

3° L'amiante impure moins bonne comme catalyseur s'était agglomérée dans le tube à réaction ;

4° Il en était de même de l'amiante des filtres à anthracène.

Quatrième expérience. — Nous avons modifié à nouveau les points suivants :

1° Nous avons employé à nouveau l'hydrogène comprimé ;

2° Nous avons triplé le volume de notre catalyseur en employant un tube de porcelaine de dimensions suivantes :

Diamètre intérieur.....	32 mm.
Longueur de chauffe	46 cm.

Sur ce tube recouvert d'une feuille d'amiante, nous avons bobiné directement le fil nichrome constituant l'élément chauffant ;

3° Emploi de l'amiante pure comme catalyseur ;

4° Filtres constitués de pierre ponce imprégnée d'anthracène ;

5° Tube de catalyseur employé en position verticale pour éviter que le courant gazeux ne passe au-dessus de l'amiante tassée.

Voici les résultats obtenus :

Alcool à 95°	200 cc.
Brome	120 gr.

Le temps de passage fut de trois heures interrompues par des ruptures du caoutchouc servant de raccord.

Nous avons eu beaucoup de mal à obtenir un courant de brome exactement dosé. Si l'on avait chauffé insuffisamment, le brome n'aurait pas été entraîné en quantité suffisante et l'opération aurait été trop longue. Si l'on chauffait aux environs de 50°, il y avait

trop de brome entraîné. Il était alors incomplètement arrêté par les filtres et parvenait jusqu'à l'alcool.

Nous avons obtenu 100 gr. de bromure d'éthyle brut. Il restait 18 gr. de brome dans l'ampoule. Pour un calcul de rendement, il faudrait tenir compte du bromure retenu dans les filtres et de l'acide bromhydrique resté dans l'appareil, ou perdu à l'extérieur, entraîné, non combiné à l'alcool, par le courant d'hydrogène.

La densité du produit obtenu était de 1,420.

B.

Les quatre expériences précédentes, basées sur l'action de l'acide bromhydrique gazeux sur l'alcool, nous ont permis de tirer quelques conclusions qu'il est utile de dégager :

1° Filtre utilisé pour retenir le brome :

a) Antimoine métallique. C'est un filtre très médiocre. L'action du brome sur l'antimoine est lente et se produit avec un grand dégagement de chaleur ; en outre, les composés de l'antimoine étant toxiques, il y a toutes raisons pour le rejeter.

b) On a utilisé l'anthracène qui imprégnait de l'amiante ; la réaction est très rapide et pour de faibles quantités de brome le filtre est excellent ; malheureusement, il cesse de fonctionner si le brome est trop abondant. En outre, l'amiante s'agglomère. Nous

avons donc dû le remplacer par de la ponce agitée dans de l'anthracène, mais cette fois le brome est moins bien retenu.

En outre, l'anthracène est connu pour causer parfois des eczémas assez graves ; il y a donc lieu de ne pas risquer d'entraîner un tel dérivé dans un anesthésique.

c) Certains auteurs conseillent le phosphore ; nous l'avons éliminé (suivant les remarques de M. ROQUES. Voir : Procédés de préparation).

d) Nous avons essayé le charbon activé. Malheureusement il absorbe très mal le brome et beaucoup mieux l'acide bromhydrique qu'il retient en grande quantité au début.

e) Enfin, certains auteurs conseillent une solution saturée d'acide bromhydrique ; mais celle-ci est assez longue à saturer et, en outre, nous avons remarqué que, lorsqu'elle est très concentrée, elle se décompose elle-même.

2° Détails matériels.

Il faut opérer avec un laveur à brome présentant une surface d'évaporation beaucoup plus grande afin de chauffer à une température moins élevée.

Il faut employer un appareil sans liège ni caoutchouc.

C. — MÉTHODE DÉFINITIVE D'OBTENTION PAR SYNTHÈSE

Nous avons fait établir un tube en silice fondue au dessin ci-dessous :

Cet appareil est précédé d'un appareil producteur de brome de grand diamètre, de dessin ci-dessous.

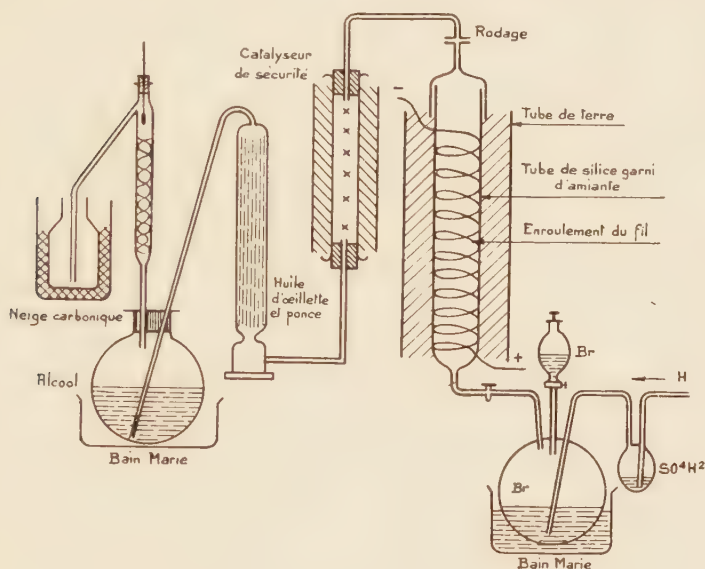


Fig. 5.

Dans toute la partie où circule du brome, les appareils sont reliés entre eux par des surfaces rodées. Le volume utile de ce tube catalyseur se trouve 10 fois plus grand que celui du tube précédent. Il est suivi d'un second tube catalyseur plus petit destiné à combiner le brome qui aurait pu se trouver entraîné.

L'élément chauffant constitué par un fil nichrome

est enroulé directement sur les tubes de façon à avoir une élévation de température très rapide.

Description du montage électrique :

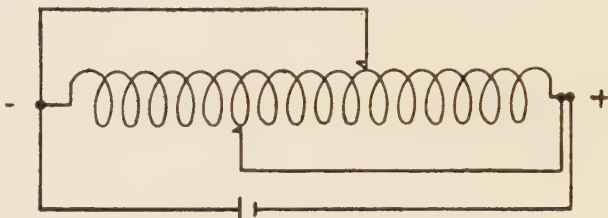


Fig. 6.

Pour obtenir une intensité suffisante avec la résistance nécessaire l'enroulement était formé de 3 résistances montées en dérivation. Une résistance générale faisant varier $I = i + i + i''$ (fil nichrome employé : RNC 3 des Aciéries d'Imphy).

A la suite de ces catalyseurs, nous disposons un filtre capable de retenir de petites parties du brome entraîné. Pour cela nous utilisons la propriété qu'ont certaines huiles à liaisons éthyléniques d'absorber le brome et l'iode. Nous imprégnons de la ponce avec une huile à fort indice d'iode (huile d'œillette par exemple. Indice d'iode : 130) et nous en remplissons un flacon dessiccateur bouché à l'émeri.

L'acide bromhydrique se combine ensuite à l'alcool chauffé à 60°-70°. On élève la température vers la fin de l'expérience pour distiller tout le bromure d'éthyle.

On obtient avec un rendement de 65 % environ un bromure d'éthyle à peu près rigoureusement dépourvu de bromoforme et contenant 5 % d'alcool.

Conclusions générales des méthodes de préparation.

Nous avons laissé à dessein au travail ci-dessus son aspect d'une suite d'expériences. Nous pensons qu'on y voit plus aisément ce qui logiquement nous a conduit à la méthode indiquée. Nous allons dire brièvement ce qu'il faut en conclure :

Il apparaît au premier abord qu'il n'est pas possible d'obtenir directement un produit ayant à la fois :

- 1° Une densité théorique ;
- 2° Une réaction du bromoforme négative.

En effet, la présence ou l'absence d'acide sulfurique régit cette question.

Un produit de densité faible est souillé d'alcool ou d'éther.

Lorsque l'on opère avec de l'acide bromhydrique seul, il est impossible d'empêcher l'entraînement de l'alcool car d'une part, l'acide sulfurique agit comme déshydratant en empêchant que l'eau formée au cours de la réaction ne vienne abaisser le degré de l'alcool, et d'autre part, il retient cet alcool et permet sa combinaison presque totale.

Si l'on opère avec un grand excès d'alcool, on doit chauffer assez fortement à la fin de l'expérience pour libérer le bromure d'éthyle retenu et l'alcool distillé.

D'autre part, si l'on ajoute une quantité importante d'acide sulfurique, le rendement est meilleur, ainsi que les auteurs l'ont remarqué. Mais on ne peut empêcher la formation d'une petite quantité d'éther que l'on ne peut plus séparer facilement.

Deux cas sont donc à considérer :

1° On recherche un produit dépourvu d'alcool et d'éther et dont la densité ait la valeur théorique, mais qui n'ait pas les qualités thérapeutiques exigibles d'un anesthésique.

Utiliser l'action sur l'alcool de l'acide bromhydrique (en solution) additionné d'acide sulfurique, suivant le procédé « Organic Synthèse » modifié comme nous l'avons indiqué.

2° On recherche un produit destiné à l'anesthésie et qui, par conséquent, ne contienne aucune trace de bromoforme :

Utiliser l'action de l'acide bromydrique gazeux sur l'alcool, suivant la méthode synthétique décrite ci-dessus.

Rappel des propriétés du bromure d'éthyle.

Notre étude, pour être complète, doit comporter un examen précis des propriétés du bromure d'éthyle pur, en vue :

1° D'examiner les meilleurs procédés de purification ;

2° De suivre les opérations correspondantes et d'apprécier les qualités du produit finalement obtenu.

1° PROPRIÉTÉS PHYSIQUES

Nous rappellerons, ainsi que nous l'avons indiqué au chapitre *Constantes du corps pur*, que le bromure d'éthyle doit être incolore, d'odeur finement éthérée.

Son point de fusion est de -125° et sa température d'ébullition $38^{\circ}4$.

Nous avons trouvé comme valeur de sa densité $d_{15} = 1,474$.

Il est non seulement ininflammable, mais même ignifuge.

La plupart des auteurs signalent qu'il s'altère à la lumière lorsqu'il est pur et qu'une addition d'alcool ou

d'éther empêche cette altération. Il n'en est rien. Nous avons abandonné en pleine lumière, dans des ampoules scellées, pendant deux ans, du bromure d'éthyle pur. Celui-ci est resté parfaitement incolore et ne contenait pas trace d'acide bromhydrique libre.

Une de ses propriétés les plus caractéristiques est sa facilité de former de nombreux azéotropes.

Nous rappelons que l'on nomme azéotrope un mélange de deux corps qui, sous une pression donnée et dans une proportion déterminée, bout à température constante.

Celle-ci peut être inférieure ou supérieure à la température d'ébullition du corps qui bout le plus bas.

Nous donnons ci-contre (fig. 7 et 8) les courbes qui représentent le phénomène de l'ébullition avec et sans azéotropie.

Le bromure d'éthyle forme azéotrope avec un certain nombre de corps. Les renseignements suivants ont été pris dans l'ouvrage de M. LECAT sur l'azéotropie (H. Lamertin, 1918).

Liste d'azéotropes du bromure d'éthyle.

Bromure d'éthyle Température d'ébullition 38°4 —	2 ^e composant Température d'ébullition —	Température d'ébullition de l'azéotrope —	% du 2 ^e composant —
Bromure d'éthyle : 38°4	Al. méthyl. 64°7	34°95	4,5
	Al. éthyl. 78°3	37°6	3
	CS ² 46°5	37°85	33
	Sulfure de carb. 46°5		
	Format. de méth. 31°9	29°85	64
	Isopentane : 27°95	23°5	70

COURBE DE DISTILLATION D'UN MÉLANGE DE 2 CORPS.

1° Courbe de distillation d'un mélange normal.

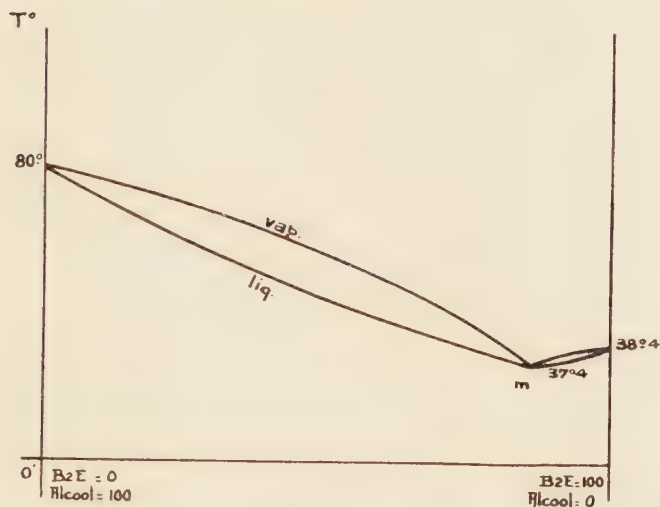


Fig. 7.

2° Courbe de distillation avec azéotrope minimum.

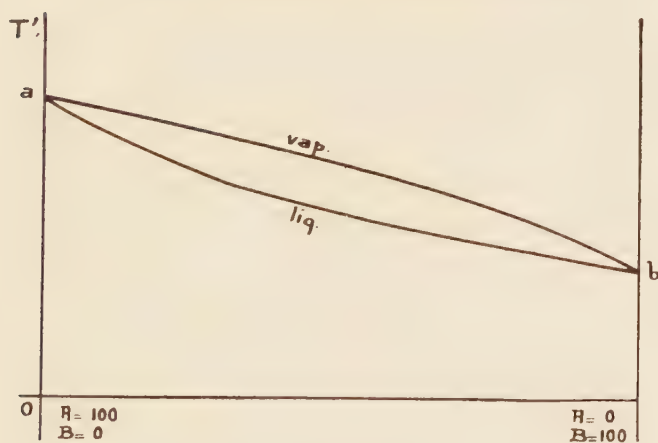


Fig. 8.

Le bromure d'éthyle forme également des mélanges ternaires à point d'ébullition fixe.

1° A. = Alcool méthylique	64°7		
B. = Bromure d'éthyle.....	38°4		
C. = Triméthyléthylène.....	37°13		
AB = 34,95	AC = 31,75	BC = 35,2	ABC = 31,4
2° A. = Bromure d'éthyle.....	38°4		
B. = Formiate d'éthyle	31°9		
C. = Triméthyléthylène	37°13		
AB = 29,85	AC = 35,2	BC = 24,3	ABC = 24,1
AB =	température ébullition de l'azéotrope A et B		
AC =	»	C	
BC =	»	B et C	
ABC =	»	du mélange ternaire ABC.	

De tous ces azéotropes, celui qui nous intéresse le plus, au point de vue pratique, est celui que le bromure d'éthyle forme avec l'alcool éthylique.

Cet azéotrope a été signalé aussi par un certain nombre d'auteurs et parmi eux M. RIGLAND (*Am. Chem. Journ.*, 22, 384, 1899).

La tension de vapeur du bromure d'éthyle, suivant REGNAULT, est la suivante :

Tension de vapeur du bromure d'éthyle Regnault 1862.

0°	p. cm.	40	80,19
—20	5 gr.	50	111,28
—10	10,15	60	151,19
0	16,56	70	201,51
10	25,74	80	263,86
20	38,70	90	339,89
30	46,45	100	431,23

Elle est encore relativement importante vers -10° . C'est ce qui nous a permis de distiller le bromure d'éthyle aisément à cette température pour le séparer du bromoforme. Les courbes suivantes nous montrent que vers 40° la tension de vapeur du bromoforme est encore de 10 mm., ce qui explique son entraînement lors de la distillation d'un bromure d'éthyle souillé de bromoforme.

COURBES DE TENSION DE VAPEUR DU BROMURE D'ÉTHYLE
ET DU BROMOFORME.

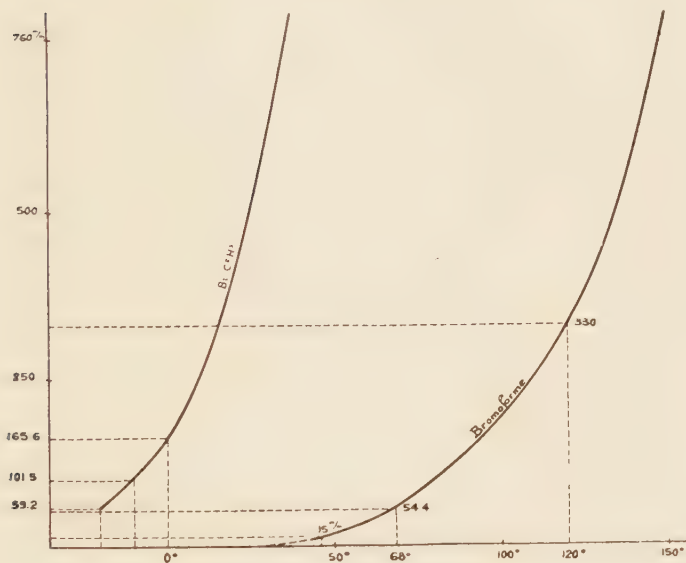


Fig. 9.

Le bromure d'éthyle se mélange à l'alcool et à l'éther sans changement de volume et la représentation de la densité du mélange en fonction de leur proportion est une droite.

100 gr. d'eau dissolvent 1,067 gr. de bromure d'éthyle à 0°.

100 gr. d'eau dissolvent 0,965 gr. à 10°.

Le bromure d'éthyle est plus soluble dans les solutions salines; par exemple dans une solution à 12 gr. pour 1.000 cmc. de chlorure de sodium, la solubilité du bromure d'éthyle est de 1,18 gr. à 10° pour 100 cmc. d'eau.

Ces mesures ont été effectuées par un procédé très



Fig. 10.

rapide. Nous avons fait exécuter une ampoule du dessin ci-contre; cette ampoule jaugée à 500 cmc. comporte à sa partie inférieure une pointe cylindrique de 2 cmc. graduée en $1/10^e$ ou $1/50^e$ de centimètre cube. Si l'on a introduit par exemple V cmc. de bromure d'éthyle, le bromure d'éthyle non dissous se rassemble à la partie inférieure où l'on peut lire son volume, soit v si d est la densité du bromure d'éthyle. La solubilité dans 100 cmc. est
$$= \frac{(V-v) d}{5} \text{ grammes.}$$

Il faut prendre la précaution suivante: l'excès de bromure d'éthyle doit être le plus faible possible pour éviter que la solubilité de l'eau dans le bromure d'éthyle ne vienne augmenter le volume non dissous.

Cette méthode est applicable dans tous les cas analogues.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES

Il n'est pas décomposé par les acides forts mais par les alcalis et le nitrate d'argent en solution hydro-alcoolique (dosage).

Le bromure d'éthyle par action de l'ammoniaque conduit au mélange éthylamine-diéthylamine, triéthylamine. Si l'on emploie un excès d'ammoniac, on obtient presque exclusivement l'éthylamine et la diéthylamine (WERNER, *Journ. of the Chem. Soc.*, 113,899, 1918).

MM. WROCZYNSKI et Ph. D. GUYE établissent que le mélange bromure d'éthyle-brome à très basse température forme une combinaison peu stable : $2 \text{C}^2\text{H}^5\text{Br} + \text{Br}^2$ (*J. Chem. Phys.* 8,189, 1910).

Il forme avec H^2S des cristaux répondant à la formule $\text{C}^2\text{H}^5\text{Br} + 2\text{H}^2\text{S} + 2\text{H}^2\text{O}$ (de PIRÉRAUD, *Ann. Chim.* 5,28, 1929).

Le tribromure d'aluminium le transforme en bromure d'éthylène.

Dans une solution à 40 % de tribromure d'aluminium dans le bromure d'éthyle, on fait passer un courant d'hydrogène sulfuré. La solution s'échauffe fortement. Après refroidissement, on obtient des cristaux blanc de neige correspondant à la formule AlBr^3 , $\text{C}^2\text{H}^5\text{Br}$, H^2S (*Central Blatt*, IV, 2095, 1913).

L'action d'une solution alcoolique d'urotropine sur le bromure d'éthyle donne naissance à un composé insoluble dans l'éther et le chloroforme déposé sous le

nom de bromaline (MERCK) et répondant à la formule $(\text{CH}_2)^6\text{N}^4$, $\text{C}^2\text{H}^5\text{Br}$.

Nous terminerons en rappelant que le bromure d'éthyle pur ne donne pas de réaction colorée avec les phénols en présence de potasse.

Étude critique du procédé de dosage du brome dans le bromure d'éthyle.

Enfin, nous terminerons cette étude chimique par une série d'observations relatives au dosage du brome dans le bromure d'éthyle, dosage décrit en détail dans le Codex et constituant en réalité l'essai officiel le plus important. Le Codex indique la méthode suivante :

« Laisser en contact pendant quelques heures 1 gr. de bromure d'éthyle avec 30 cmc. d'alcool à 80°, contenant 2 gr. de nitrate d'argent. Le précipité de bromure d'argent, lavé et séché, pèsera 1 gr. 72 si le bromure essayé est pur ».

M. F. ROQUES a fait à ce sujet les remarques suivantes :

« D'autre part, l'expérience démontre que, dans le dosage indiqué par le Codex, on ne peut obtenir 1 gr. 72 de bromure d'argent requis que si l'on a soin d'opérer dans un récipient bouché hermétiquement ; il serait donc utile que le Codex indique ce détail (*Journ. Pharm. chim.* (7), 4, 113, 1911) ».

L'expérimentation que nous avons faite de cette méthode du Codex nous a montré qu'elle est défectueuse.

L'expérience montre en effet que l'hydrolyse du bromure d'éthyle dans les conditions indiquées est trop lente pour être terminée dans le délai de *quelques heures*. Cette indication est d'ailleurs trop imprécise.

Quoi qu'il en soit, si on laisse en contact pendant trois heures 1 gr. de bromure d'éthyle avec la solution hydroalcoolique de nitrate d'argent, le précipité obtenu, séché et calciné, correspond à 60 % du chiffre théorique.

Nous avons d'ailleurs recommencé l'expérience afin d'obtenir une courbe de l'état de l'hydrolyse en fonction du temps.

Nous avons opéré avec 9 flacons ; les trois premiers dosages ont été faits au bout de 3 heures ; les trois suivants au bout de 24 heures ; les trois derniers au bout de cinq jours. Nous avons obtenu les chiffres suivants :

N ^o	Durée de contact	Poids de C ₂ H ₅ Br en gr.	Poids de BrAg en gr.	BrAg calculé (Codex) en gr.	Erreur
1	3 h.	0,314	0,3096	0,540	— 42,6 %
2	»	0,341	0,333	0,587	— 43,2 %
3	»	0,363	0,459	0,696	— 40 %
4	24 h.	0,470	0,756	0,808	— 6,5 %
5	»	0,440	0,723	0,758	— 4,7 %
6	»	0,740	1,1915	1,255	— 5,1 %
7	5 jours	0,624	1,050	1,071	— 1,96 %
8	»	0,544	0,911	0,935	— 2,4 %
9	»	0,516	0,972	0,888	— 2,4 %

Le produit de départ avait une densité de 1,466, ce qui correspond environ à 1 % d'éther.

Ces chiffres qui correspondent à la courbe ci-des-

sous nous montrent que l'hydrolyse rapide du début se ralentit de plus en plus.

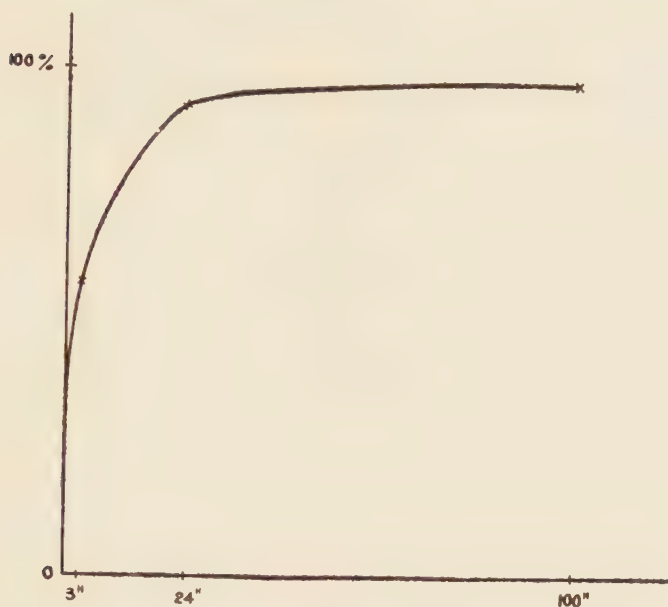


Fig. 11.

En outre, après 5 jours, le chiffre trouvé est encore en déficit, même si l'on tient compte de la densité du produit dosé.

Cela tient à ce qu'il est nécessaire de procéder en prenant un certain nombre de précautions dont nous allons donner le détail.

D'abord, il convient de ramener la prise d'essai de 1 gr. à 0 gr. 500.

En effet, le précipité de bromure d'argent obtenu atteint presque 2 gr. ; il est très abondant, et il est extrêmement difficile de le laver pour qu'il ne retienne

plus de nitrate d'argent qui modifierait dans de notables proportions le poids du précipité.

En outre, il est impossible de procéder à une calcination convenable.

Il est recommandé en effet de ne chauffer que peu fortement (début de fusion des bords) si l'on ne veut pas s'exposer à une volatilisation partielle du précipité.

Or, l'expérience nous a montré (par une série de pesées consécutives) qu'avec un précipité de cette abondance la calcination du centre du précipité n'était achevée que lorsque l'on avait obtenu une fusion complète des bords avec en conséquence un début de volatilisation.

En outre, l'introduction du bromure d'éthyle en quantité voisine de 0,500 ne peut se faire qu'au compte-gouttes, soit environ XIX gouttes.

Il faut ensuite boucher, peser, calculer la solution de nitrate d'argent à ajouter et redéboucher. Le flacon reste donc débouché pendant au moins 10 secondes.

Or, en raison de sa vitesse d'évaporation, la perte en bromure d'éthyle est toujours supérieure à 3,5 %.

En effet, si l'on applique la formule indiquée par VAILLANT (C. R. 150. 215.1910), on trouve que le bromure d'éthyle évaporé dans des conditions moyennes d'expérience (flacon col droit, ouverture 20 mm. ; température 18°) atteint 17 mgr. pour 10 secondes, soit plus de 3,5 %.

Pour éviter cette perte, il suffit de mettre au préalable 5 gr. d'alcool dans le flacon. L'alcool s'évapore 42 fois moins vite.

Un dosage exécuté en suivant ces précautions après une semaine de contact avec un bromure d'éthyle de densité $d = 1,474$, nous a donné les résultats suivants :

$$\text{BrAg} = K \times \text{BrC}^2\text{H}^5,$$

$$K = 1,7237.$$

DOSAGE D'UN BROMURE D'ÉTHYLE PUR ($D = 1,474$).

N ^o	Poids de Bromure d'éthyle	Alcool	Sol. NO ³ Ag		Poids de BrAg trouvé	Erreur %
			NO ³ Ag : 2 gr. Alcool 80 ^u : 30 cmc.	Chiffre calculé		
1	0,445	10 cc.	15 cc.	0,7667	0,762	0,5
2	0,732	10 cc.	22 cc.	1,260	1,249	0,9
3	0,546	10 cc.	18 cc.	0,9407	0,938	0,2

RECHERCHE D'UNE MÉTHODE PLUS RAPIDE

Le procédé du Codex modifié comme nous l'avons expliqué plus haut présente l'inconvénient d'exiger un temps assez long (au total au moins 6 jours). Nous avons essayé d'obtenir l'hydrolyse complète de façon beaucoup plus rapide.

1^o Expériences préliminaires.

Le dosage du bromure d'éthyle se fait en deux temps :

Transformation du bromure d'éthyle en bromure alcalin. Puis formation de bromure d'argent par addition de nitrate d'argent après acidification. Le bromure alcalin est obtenu par l'une des méthodes suivantes :

2° Proposition d'une méthode de dosage.

Aucune des méthodes relatées ci-dessus ne donnait satisfaction. Par contre on obtient un excellent rendement en suivant le processus suivant :

On obtient directement le bromure d'argent par action sur le bromure d'éthyle, de l'oxyde d'argent. Celui-ci est obtenu en mettant en contact du nitrate d'argent et de la potasse en solution alcoolique.

A 0 gr. 3965 de bromure d'éthyle, on ajoute 1 gr. 0135 de nitrate d'argent, 16 gr. d'alcool absolu, puis 8 cmc. de solution alcoolique de potasse récemment fondue (10 % de potasse en poids). Après 12 heures de contact, on porte au bain-marie une heure. On obtient un poids de bromure d'argent de 0 gr. 6796. Le chiffre théorique étant de 0 gr. 6820, le rendement correspond à 99,64 %.

c) *Action de l'amidure de sodium.* — Au bromure d'éthyle dissous dans l'alcool à 96° on ajoute dix fois son poids d'amidure de sodium.

Il y a échauffement et dégagement de bulles ; lorsque ce dégagement est terminé, il reste de l'amidure de sodium mélangé à un produit finement cristallisé. On porte au bain-marie une heure. Puis on termine comme précédemment. Les résultats obtenus sont les suivants :

Bromure d'éthyle.....	0 gr. 357
Bromure d'argent calculé.....	0 gr. 614
Bromure d'argent trouvé.....	0 gr. 437
Rendement	71,5 %

d) *Action de l'alcoolate de sodium.* — On a laissé en contact le bromure d'éthyle avec l'alcoolate de sodium pendant 3 heures. Le dosage achevé comme précédemment donne les résultats suivants :

Bromure d'éthyle.....	0 gr. 388
Bromure d'argent calculé.....	0 gr. 667
Bromure d'argent trouvé.....	0 gr. 218
Rendement	32,7 %

On a recommencé l'expérience en portant au bain-marie pendant 3 heures le mélange bromure d'éthyle-alcoolate de sodium. Les résultats ont été :

Bromure d'éthyle.....	0 gr. 226
Bromure d'argent calculé.....	0 gr. 561
Bromure d'argent trouvé.....	0 gr. 511
Rendement	91,2 %

2^e Proposition d'une méthode de dosage.

Aucune des méthodes relatées ci-dessus ne donnait satisfaction. Par contre on obtient un excellent rendement en suivant le processus suivant :

On obtient directement le bromure d'argent par action sur le bromure d'éthyle, de l'oxyde d'argent. Celui-ci est obtenu en mettant en contact du nitrate d'argent et de la potasse en solution alcoolique.

A 0 gr. 3965 de bromure d'éthyle, on ajoute 1 gr. 0135 de nitrate d'argent, 16 gr. d'alcool absolu, puis 8 cmc. de solution alcoolique de potasse récemment fondue (10 % de potasse en poids). Après 12 heures de contact, on porte au bain-marie une heure. On obtient un poids de bromure d'argent de 0 gr. 6796. Le chiffre théorique étant de 0 gr. 6820, le rendement correspond à 99,64 %.

Contribution à l'étude pharmacodynamique du bromure d'éthyle.

INTRODUCTION

Le bromure d'éthyle est antispasmodique à la dose de 0 gr. 20 à 0 gr. 40. Il est employé dans les gastralgies à la dose de 0 gr. 20.

Mais, c'est surtout un anesthésique pour la petite chirurgie et c'est à ce point de vue seul que nous l'envisageons.

Cette étude comprendra deux parties.

Dans la première nous étudierons l'action du bromure d'éthyle employé comme anesthésique sur le chien, les phénomènes obtenus, la dose anesthésiante et la dose toxique.

Dans la seconde, nous rappellerons les opinions des différents praticiens qui l'ont expérimenté et nous montrerons la supériorité des qualités pharmacodynamiques d'un bromure d'éthyle pur sur celles d'un bromure d'éthyle commercial.

A

Action du bromure d'éthyle sur le chien.

M. Maurice NICLOUX, en 1908, a fait une analyse systématique de l'action des divers anesthésiques : le chloroforme, l'éther, le chlorure d'éthyle, le protoxyde d'azote. Malheureusement, il n'avait pas entrepris ce même travail sur le bromure d'éthyle.

Dans le court exposé qui va suivre, nous ne prétendons pas faire pour le bromure d'éthyle ce que M. NICLOUX a fait pour les quatre autres anesthésiques. Il nous manquait à la fois le temps et la compétence.

Cependant, nous nous sommes inspiré de son ouvrage pour déterminer deux chiffres qui nous ont paru indispensables à notre travail pharmaceutique sur le bromure d'éthyle : quantités de bromure d'éthyle contenues dans le sang, d'une part au seuil de l'anesthésie, et d'autre part à la mort ; le rapport de ces deux chiffres formant, en quelque sorte, le coefficient thérapeutique et permettant sa comparaison avec les autres anesthésiques.

PRINCIPE DE LA MÉTHODE SUIVIE

Sur un chien de poids moyen, on procède à l'anesthésie. On prélève, dès le début, du sang dans l'artère fémorale, puis de 10 minutes en 10 minutes jusqu'à la mort. A la mort, le sang est prélevé dans la veine cave.

Dans ce sang, on dose le bromure d'éthyle par la méthode mise au point par M. DAMIENS, pour le microdosage du brome dans les organismes vivants :

La matière organique étant détruite par oxydation en milieu alcalin, on transforme les halogènes en halogénures d'argent. On met en liberté les hydracides par action de l'hydrogène naissant et on recherche le brome par la réaction colorimétrique de Denigès (à la fuschine sulfurique).

DÉTAIL DES EXPÉRIENCES

1^o Anesthésie du chien.

Les expériences physiologiques proprement dites ont été poursuivies au Laboratoire National de Contrôle des Médicaments, dont l'installation a été mise à notre disposition par son directeur, M. LORMAND, que nous remercions très vivement.

M. VALETTE a bien voulu nous aider de ses précieux conseils et nous permettre de bénéficier de sa grande compétence pour toutes les manipulations et les prélèvements de sang.

Les chiens provenaient de la fourrière et leurs poids ont été de 14 et 17 kgr.

a) PREMIÈRE EXPÉRIENCE.

Cette première expérience fut effectuée avec un masque composé d'un entonnoir de carton garni de

coton hydrophile imbibé régulièrement de bromure d'éthyle.

Nous avons constaté que l'anesthésie véritable est précédée d'une période d'excitation assez forte. L'amplitude des mouvements respiratoires est augmentée, mais leur fréquence n'est que très légèrement accrue. Le rythme cardiaque est sensiblement normal. On observe une salivation extrêmement abondante.

Le chien meurt après 50 minutes d'anesthésie.

Les premiers prélèvements de sang ont été faits dans l'artère fémorale au moyen d'une canule, de 10 en 10 minutes, la première prise étant effectuée dès cessation des réflexes cornéens. Après la mort, le sang a été prélevé dans la veine cave.

On a recueilli chaque fois 10 cmc. de sang auxquels on a immédiatement ajouté 2 cmc. d'une solution alcoolique de potasse au vingtième.

b) DEUXIÈME EXPÉRIENCE.

En raison de la salivation abondante observée dans la première expérience, nous pouvions craindre que l'asphyxie ait contribué à provoquer la mort du chien.

En outre, il nous est apparu que la respiration, à travers le masque très rudimentaire utilisé, n'était pas régulière. Nous avons donc trachéotomisé le second chien, de sorte que l'air aspiré traversait un flacon laveur contenant du bromure d'éthyle portant le tube de caoutchouc fixé à la canule trachéale. La mort est survenue après 35 minutes.

Nous avons constaté, au cours des deux expériences

précédentes, que le sang ne s'écoulait pas abondamment par la canule artérielle dans le premier cas, et que, dans le second, on ne le recueillait de même qu'avec difficulté. Ce fait est remarquable, d'autant plus que certains auteurs ont indiqué que le bromure d'éthyle favoriserait des hémorragies artérielles, ce qui paraît infirmé par l'expérience précédente.

2° Dosage du brome.

Le sang, recueilli dans des ampoules forme bouteille, est abandonné pendant une semaine ; il est ensuite versé dans un cristalliseur taré (soit p_1) et mis à l'étuve à 100° pendant 12 heures et additionné de potasse en solution alcoolique. On pèse à nouveau, (soit p_2). On détache du cristalliseur tout ce qu'il est possible et on pèse à nouveau, soit p_3).

On avait recueilli 10 cmc. de sang. Le chiffre trouvé, que l'on rapportera à 100 cmc., devra donc être multiplié par

$$\frac{10 (p_2 - p_1)}{p_2 - p_3}$$

Le sang desséché est alors pulvérisé dans un petit mortier puis mélangé avec 5 fois son poids de nitrate de potassium (dépourvu de brome) et 8 fois son poids de carbonate de sodium (également dépourvu de brome) ; le tout est mis dans une capsule d'argent. On recouvre avec du carbonate de sodium pulvérisé (deux fois le poids) et l'on chauffe au four à moufle, doucement au début, puis un peu plus fort lorsque la com-

bustion est terminée. On obtient un résidu poreux très blanc que l'on traite par l'eau chaude. Cette solution est alors filtrée puis neutralisée par de l'acide nitrique tombant goutte à goutte dans un tube à entonnoir dont l'extrémité aboutit au fond du vase contenant le liquide.

Après neutralisation, on acidifie. On ajoute du nitrate d'argent en solution et on agglomère le précipité en faisant bouillir 10 minutes, puis en portant au bain-marie pendant trois heures.

Toutes ces manipulations doivent être faites à l'abri de la lumière pour éviter le noircissement du précipité. Celui-ci est lavé par décantation sur un petit filtre sans cendres. On entraîne le précipité par un fin jet de pissette (4 cmc.), on ajoute III gouttes d'acide sulfurique et du zinc pur. On obtient de l'argent réduit et une solution contenant les hydracides. Cette solution est diluée et on en prend une partie aliquote, de telle sorte que celle-ci renferme au moins 0,01 mgr. et au plus 0,10 mgr. de brome ; soit K le nouveau coefficient.

Cette partie aliquote complétée à 10 cmc. est mise dans un tube à essai bouché émeri, d'un modèle spécial ; on fait une échelle de comparaison dans 10 tubes semblables, le premier contenant 0,01 mgr., le second 0,02 mgr. et ainsi de suite jusqu'au dixième qui contient donc 0,10 mgr.

On ajoute successivement dans chaque tube 0 cmc. 4 d'acide chlorhydrique et 2 cmc. d'acide sulfurique ; puis, après refroidissement, 0 cmc. 4 de solution au

dixième de chromate de potassium. Enfin, après 10 minutes, 2 cmc. de solution de fuschine décolorée et 2 cmc. de chloroforme.

Après agitation, il se développe une coloration violette plus ou moins prononcée. Par comparaison, on détermine la quantité contenue dans le tube d'essai, soit $x \times 0,01$ egr.

Dans 100 cmc. de sang, il y avait donc :

$$x \times K \times \frac{10 (p_2 - p_1)}{p_2 - p_3}$$

CHIFFRES OBTENUS

PREMIER CHIEN :

Seuil de l'anesthésie	30 mgr. p. 100 cc.
2 ^e prise	35 »
3 ^e prise	35 »
4 ^e prise	35 »
5 ^e prise	40 »
Mort, sang de veine	55 »

DEUXIÈME EXPÉRIENCE. — *Chien trachéotomisé :*

Seuil de l'anesthésie	26 mgr. p. 100 cc.
2 ^e prise	35 »
3 ^e prise	45 »
4 ^e prise	55 »
5 ^e prise mort	75 »

CONCLUSIONS

Si nous comparons ces chiffres à ceux trouvés par M. NICLOUX :

	Bromure d'éthyle	Chloro- forme	Ether	Chlorure d'éthyle	Protoxyde d'azote
Seuil de l'a- nesthésie...	28 à 30	30 à 40	105 à 115	25 à 30	40 à 45
A n e s t h é s i e confirmée...	30 à 35	40 à 50	130 à 140	30 à 150	45 à 50
Dose mortelle	60 à 75	60 à 70	160 à 175		60 à 65

nous voyons que le bromure d'éthyle se rapproche du chloroforme.

Il se différencie du chlorure d'éthyle en deux points :

1° Il n'est pas possible d'en faire passer brutalement une grosse quantité dans le sang.

2° Son élimination se fait plus lentement (le sang prélevé après la mort en contient une quantité importante).

B.

Action physiologique sur l'homme.

De nombreux auteurs ont étudié cette question, entre autres : SCHNEIDER, THIERS, BOTTIGER, OTT, WOOD, AGNEX, HEYNES, NORTON, PRINCE, CONNER, LEWIS et A. DASTRE.

Ce dernier (1) signale la plus grande sensibilité particulière du bulbe et des hémisphères au bromure d'éthyle qu'au chloroforme et à l'éther. C'est ce qui explique la courte durée de la période d'excitation.

SCHNEIDER (2) distingue deux périodes dans son

1. A. DASTRE, *loc. cit.*, p. 189, Terrier et Péraire. Anesthésie.

2. SCHNEIDER, *Deutsche Monatsschr. f. Zahns.* Leipzig, VI, 373-380, 1888.

action : dans la première, le patient ne perd pas connaissance, mais il y a une légère diminution de la sensibilité ; il est très rare que la moindre irrégularité puisse être constatée dans les mouvements du cœur et dans la respiration. Dans la seconde période, le connaissance est perdue et il n'y a pas de mouvements convulsifs.

Pour d'autres auteurs (TERRIER et LERAIN) « le bromure d'éthyle détermine l'hypnose en produisant « un peu d'obnubilation intellectuelle, de perte de la « sensibilité accompagnée d'un faible degré de « mydriase et d'une rougeur des téguments par dilatation du réseau capillaire. Si l'on cesse de donner « du bromure d'éthyle, l'hypnose dure peu et les phénomènes objectifs disparaissent presque immédiatement; le malade se sent très bien. Si, au contraire, « l'on continue ; l'hypnose fait place à une narcose « profonde avec cyanose, résolution musculaire, perte « du réflexe pupillaire, affaiblissement du pouls : la « respiration devient de plus en plus lente. Quand on « expérimente sur les animaux et qu'on prolonge la « narcose, il se fait un arrêt de la respiration, par « paralysie des centres respiratoires et le cœur continue à battre cinq à quinze minutes après l'arrêt de « la respiration ». Le bromure d'éthyle provoque un accroissement des sécrétions glandulaires, ptyalisme, larmolement (A. DASTRE).

Son élimination se fait en majorité par le poumon, une très petite quantité par les urines.

Il n'est pas irritant pour les voies respiratoires. Son

influence sur la courbe sphygmographique est insignifiante. Le cœur est beaucoup moins influencé que par les autres anesthésiques, et notamment que par le chloroforme. On n'observe aucun changement dans les globules rouges.

C

Bibliographie de l'expérimentation clinique.

Le bromure d'éthyle a été introduit dans la pratique chirurgicale par M. NUMELEY de LEEDS (1), en 1849 (Angleterre). Ses expériences furent publiées en 1865 à la *British Medical Association*.

RABUTEAU (2), en 1876, exposa les résultats de ses essais.

Le bromure d'éthyle est repris, en 1877 et 1879, par LAWRENCE TURNBULL de Philadelphie, puis LEWIS (3 et 4).

En France, il est utilisé avec succès, vers 1880, par O. TERRILLON (5), puis par le professeur PINARD (6).

Les dentistes l'emploient et n'ont qu'à s'en louer [(Chas. E. DIEHL (7), WESSLER (8)]. Il en est de même des oto-rhino-laryngologistes (9) et (10).

En chirurgie, ZIEMACKI rapporte 600 succès par anesthésie dont une narcose de 27 minutes (11).

Plusieurs centaines de cas sont publiés successivement par KASPROVICKZ, SZUMANN (12), WESSLER, SCHNEIDER (13), SCHEPS, ASH (14), GUNSBURG (15), CHISHOLM, MONTGOMERY (16), von BARACZ (17), GILLE (18), EBERMANN, PAVLOFF (19), OESTERLEIN (20), POITOU-DUPLESSIS (21), KOCHER (22), HAFFTER (23).

Nous nous contenterons de signaler seulement quelques observations particulières. PAUSCHINGER recommande l'emploi d'un bromure d'éthyle pur (24).

BRANDENBERG DE GUG veut que l'opération soit faite à une heure matinale et sur un malade à jeun pour éviter les vomissements (25).

STERNFELD n'aime pas les doses massives. Il estime que le bromure d'éthyle est l'anesthésique idéal pour la femme et l'enfant, mais qu'il est contre-indiqué en cas d'affections pulmonaires ou cardiaques, d'alcoolisme ou d'hystérie. Il ne doit pas être utilisé pour réduire les luxations (26).

BRINTON, seul, fait quelques réserves. A côté de nombreux avantages, il existe des inconvénients : on ne peut faire de narcoses prolongées, il y a tendance à une rigidité musculaire ; il a remarqué de violentes hémorragies artérielles (27).

En 1892, HARTMANN et TERRIER publient des études très documentées (28 et 29).

Plus récemment, en 1906, ROTH (30) le considère comme un anesthésique précieux qui est ininflammable et permet l'utilisation du thermocautère ; dépourvu de toxicité, il peut être employé chez les tout jeunes enfants (opération du bec de lièvre dès les premiers jours), et il est bien supporté par les pulmonaires.

Il ne laisse aucune anxiété. Le malade fait des rêves gais et agréables et se réveille rapidement (ROTH).

La perte de la connaissance se fait très rapidement. En général, au bout de 16 à 18 aspirations, l'anesthésie

est complète, au bout d'une minute et demie et avec 5 gr. elle dure environ 3 à 5 minutes.

Le bromure d'éthyle ne nécessite aucun appareil. Il est donné au masque de GILLES (ROTH) et le plus souvent avec une simple compresse.

Enfin, actuellement, le Dr DUBAR, Président du syndicat des Oto-Rhino-Laryngologistes, l'utilise depuis de longues années, comme le faisait l'école de LERMOYER. Il le trouve très supérieur au chlorure d'éthyle.

Pour la commodité, nous indiquons ci-dessous les références de l'étude bibliographique ci-dessus :

1. NUNNELEY (H.). — British medical Assoc., 1865. *British med. Journal*, London, 1865, t. II, p. 192.
2. RABUTEAU. — Comptes rendus de la Société de Biologie. Paris, 19 fév. 1876, t. XXVIII, p. 49, et Comptes rendus de l'Acad. des Sciences, 27 déc. 1876, t. XXXIII, p. 1294.
3. TURNBULL (L.). — Congrès périodique international des Soc. méd. 6^e session, t. II. p. 389 ; Amsterdam, sept. 1879. *British med. Journal*, t. I, p. 565, 1880 : Bromid of ethyl.
4. LEWIS. — *Philad. med. Times*, 17 janv. 1880, t. X, p. 188, et *Med. Rec. of New-York*, 27 mars 1880, t. XVII, p. 342.
5. TERRILLON (O.). — *Bull. et Mém. de la Soc. de Chir.* Paris, 31 mars 1880, p. 221. *Bull. de thérapeut.* Paris, 15 mai 1880, t. CCCXCVIII, p. 337.
6. DUCASSE (J.-J.). — Essai sur l'emploi du bromure d'éthyle dans les accouchements naturels simples. Thèse, Paris 1883.

CHAIGNEAU (Jules). — Etude comparative des divers

agents anesthésiques employés dans les accouchements naturels. Thèse, Paris 1890.

7. CHAS (E.) et DIEHL. — *The Pittsburgh Medical Review*, vol. III, n° 4, avril 1889, p. 88.
8. WESSLER. — *Skandinavisk Tidskrift för Tandläkare*, 1889, heft 4 (d'après Ziemacki). Lustig, in Congrès des dentistes allemands, *Deutsch. Monat. f. Zahnheilk.* Leipzig, sep. 1891, p. 355.
Pour compléter les indications bibliographiques sur l'anesthésie dentaire par le bromure d'éthyle, voyez H. Hartmann et H. Bourbon, *Rev. de Chirurgie*, Paris, 10 sept. 1893, p. 703.
9. PHILIPS. — *Philad. med. and. surg. Report*, 5 fév. 1887, p. 177.
10. MEYER. — *Jahresb. u. die Leist. u. Fortschr.* 1890. Berlin 1891, t. II, p. 583 (19 cas d'opérations sur le pharynx nasal).
Calmettes et Lubet-Barbon, *Gaz. Hebd.* Paris, 23 août 1890, p. 39. Boyals, Thèse Paris 1890, n° 57. Lubet-Barbon, *Rev. de laryngologie*, Paris, 15 août 1892, p. 569.
11. *Arch. f. Klin. Chirurg.*, Berlin 1891, t. XLII, p. 717.
12. Communication au II^e congrès des Chir. polonais, *Gaz lek. Warszawa*, 1890, 2^e série, t. X.
13. SCHNEIDER. — *Deutsch. Monatschr. f. Zahnheilkunde*, 1890, t. 8, p. 170 et 217.
14. — *Therap. Monatsch.* Berlin 1884, p. 54.
15. D'après ZIEMACKI.
16. MONTGOMERY. — *Americ. Journal of obstetric*, juin 1885, p. 56, 956 et 1217.
17. ROMAN VON BARACZ. — *Wien. klin. Woch.*, 1892, n° 26, p. 383.
18. — *Berl. klin. Woch.*, 1892, p. 166.

19. EBERMANN et PAVLOFF. — Soc. russe de Pirogoff, 28 sept. 1891, in Wratch.
20. OESTERLEIN. — *Corresp. Bl. f. Zahnärzte*, 1889, t. I.
21. POITOU-DUPLESSIS. — *Arch. de méd. navale*, février 1889, t. LI, p. 141. Voir p. 151, ligne 39 et suiv. et *Union méd.*, Paris, 1893, t. I, p. 136.
22. KOCHER. — *Correspond. Blatt. für Schweizer Aerzte*. Bâle, 1890, p. 577.
23. HAFTE. — *Correspond. Bl. f. Schweizer Aerzte*. Bâle, 1890, nos 4 et 5, p. 106 et 143.
24. PAUSCHINGER. — *Münchener medizinische Woche*, 1887, t. 34, p. 568.
25. — *Correspond. Blatt. f. Schw. Aerzte Jah. XXI*, Bâle, 1891, p. 350.
26. — *The Medical News*, Philadelphia, 10 décembre 1890, p. 668.
27. BRINTON. — *The British Medical Journal*. London, may 28, 1892, vol. I, p. 87.
28. HARTMANN et BOURBON. — *Rev. de chirurgie*, n° 9. Paris, 10 sept. 1893, p. 701-756.
29. TERRIER (F.). — *Bull. et Mém. de la Soc. de Chir.* Paris, 1892, t. XVIII, p. 626.
30. ROTH. — *Prager Medizinische Wochenschrift*, 21.273. 1906.

D

Utilisation clinique du bromure d'éthyle pur.

L'examen du chapitre précédent nous montre combien le bromure d'éthyle a donné satisfaction à ceux qui l'ont utilisé. Les avantages en sont résumés par ROTH (voir chapitre précédent) qui en a fait l'expérience la plus étendue.

Etant donné ces nombreux avantages, comment se fait-il que le bromure d'éthyle ait été abandonné au profit du chlorure d'éthyle, alors qu'on signale chaque année contre celui-ci plusieurs cas mortels ? Henri CHASSIN (*Bull. Sci. Pharmacol.*, 27, 189) signale l'action toxique du chlorure d'éthyle et le nombre de décès impressionnant, signalés par le D^r DESMONTS.

Peut-être parce que le bromure d'éthyle a parfois été confondu avec le bromure d'éthylène très toxique (ROTH).

SCHTSCHERBATSHEN (*Central Blatt*, 1, 221, 1902) indique que les cas mortels signalés à propos du bromure d'éthyle sont imputables au bromure d'éthylène donné à sa place.

L'expérimentation parallèle qu'il a faite des deux produits sur les lapins et sur les chiens, lui a montré que le bromure d'éthylène avait une action nocive sur les poumons et sur le cœur qui peut provoquer la mort même longtemps après la narcose. Par contre, il n'a jamais noté, même avec de fortes doses, d'actions postérieures avec le bromure d'éthyle.

En outre, le bromure d'éthyle doit être (comme d'ailleurs tous les anesthésiques) donné avec certaines précautions.

Enfin, et c'est l'origine de notre travail, les produits livrés actuellement par le commerce ne présentaient pas les caractères de pureté nécessaires. La présence de bromoforme, et parfois de dérivés bromés des alcools supérieurs, faisait perdre au produit les qualités précieuses qu'il possédait autrefois. Le D^r DUBAR a bien voulu nous signaler les faits suivants :

« Avant la guerre, le bromure d'éthyle était utilisé
« par toute l'école de LERMOYEZ, à Paris et en province.

« Pendant la guerre, on s'aperçut que les narcoses
« au bromure d'éthyle étaient différentes de celles
« d'avant-guerre. Des phénomènes sérieux, quelque-
« fois graves, produisaient de l'asphyxie, de la conges-
« tion violacée de la face, des arrêts brusques de la
« respiration et menaçaient d'apporter des complica-
« tions toujours redoutables. »

Dès que nous eûmes établi un produit rigoureusement exempt de bromoforme et de produits bromés, nous fîmes parvenir au D^r DUBAR des ampoules de bromure d'éthyle pur.

Il s'agissait de savoir quels résultats le D^r DUBAR obtiendrait avec un tel produit. Nous reproduisons ci-dessous les notes qu'il a bien voulu nous remettre à ce sujet :

« Il résulte de nos observations un changement
« complet dans les réactions observées.

« Au premier rang, nous relevons le passage sans
« transition entre l'état de veille et l'état de sommeil,
« sans à-coups, sans violence, par un phénomène tout
« à fait normal, sans tumulte, que nous connaissons
« bien. Il nous a été possible d'intervenir dans les
« meilleures conditions, celles-là mêmes que nous
« avons rencontrées dans notre pratique courante ».

Il était donc bien établi que les phénomènes nauséeux, la congestion de la face, les arrêts de la respiration, tous inconvénients attribués au bromure d'éthyle devaient être imputés à ses seules impuretés.

En outre, grâce à la bienveillance du D^r LE MÉE, et à l'amabilité de son assistant, le regretté D^r MAGDELEINE, nous avons pu expérimenter à l'hôpital des Enfants-Malades du bromure d'éthyle pur.

Les douze enfants anesthésiés par le bromure d'éthyle pur perdirent connaissance rapidement et sans incident.

Durant l'anesthésie, ils conservèrent le visage rosé, et le réveil se fit normalement, sans être suivi d'aucun trouble.

Conclusions.

L'examen des divers échantillons du bromure d'éthyle du commerce nous ayant montré que ceux-ci n'étaient pas des produits purs, nous avons établi que deux corps s'y rencontraient le plus généralement : le bromoforme et l'éther. On trouve en outre parfois des dérivés bromés d'alcools supérieurs, mais d'une façon exceptionnelle.

L'éther peut être caractérisé dans une proportion importante et il abaisse considérablement la densité du produit. Il ne paraît pas devoir intervenir défavorablement sur les propriétés physiologiques.

Au contraire, celles-ci sont grandement modifiées par le bromoforme présent à l'état de traces et qui ne peut être décelé que par une réaction très sensible.

Nous avons donc précisé certains caractères d'identité du bromure d'éthyle pur.

Nous avons rectifié légèrement la valeur de la densité officiellement admise.

Nous avons mis au point une méthode de recherche et de dosage du bromoforme et nous avons montré qu'il est nécessaire de procéder à cet essai pour définir un produit pur et utilisable en thérapeutique sans inconvénient.

Nous avons établi des procédés permettant l'élimination de ces impuretés dans un bromure d'éthyle commercial. Dans certaines conditions, un traitement à la chlorhydrine sulfurique conduit à un produit dépourvu d'éther (et d'alcool).

La séparation du bromoforme peut se faire en distillant sous pression réduite à -15° .

Il serait souhaitable d'obtenir directement un produit pur. Après examen critique des méthodes connues, nous en avons établi deux dont les buts sont différents. L'une permet d'obtenir un produit dépourvu d'éther et d'alcool, mais qui reste souillé de bromoforme. L'autre fournit un bromure d'éthyle exempt de bromoforme, mais contenant une petite proportion d'alcool.

Nous avons précisé pour quelle raison il n'était pas possible d'obtenir directement un bromure d'éthyle rigoureusement pur.

Nous avons ensuite étudié le dosage préconisé par le Codex. Nous avons montré que, par suite de la lente hydrolyse du bromure d'éthyle par le nitrate d'argent, il était nécessaire de préciser la durée du contact et les précautions à prendre. Nous proposons une méthode plus rapide.

Après avoir brièvement rappelé les propriétés physiques et chimiques du bromure d'éthyle pur, nous avons indiqué qu'il ne s'altère pas à la lumière, contrairement à l'opinion d'un grand nombre d'auteurs.

Enfin, le bromure d'éthyle étant destiné à un usage pharmaceutique, nous avons procédé à une double étude pharmacodynamique.

D'une part, l'étude systématique des narcoses du chien nous a montré que cet anesthésique était excellent, en raison surtout de la marge importante constatée entre la dose active et la dose toxique.

D'autre part, si l'emploi d'un bromure d'éthyle impur a pu provoquer des phénomènes d'intolérance, et parfois des complications dangereuses, les anesthésies effectuées avec un produit pur donnent toute satisfaction à l'opérateur.

Nous terminerons en disant que de nos modestes recherches et des travaux importants publiés par les expérimentateurs qui nous ont précédé, il nous semble résulter que le bromure d'éthyle est digne d'un meilleur sort que celui qui lui est réservé actuellement. Très apte à préluder à une narcose prolongée, il est probablement le meilleur des anesthésiques de l'enfant.

Vu, bon à imprimer :
le Président de la thèse,
DAMIENS.

Vu : le Doyen de la Faculté,
PAUL GUÉRIN.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

RÉFÉRENCES

Traité de Pharmacie Chimique (Lebeau et Courtois).
Officine (Dorvault).

Codex, 1908.

Annales de Merck.

Chem. Soc., t. 107, 1489.

Am. Chem. Journ., t. 38, 627-642 (Nonès).

Bull. Soc. Chim., 1906, t. 35, p. 621 (Fournier).
1911, t. 9, p. 112 (Taboury).

Organic Synthèse, 1.

J. Chem. Soc., 77, 648.

Bull. Soc. Chim., t. 25, 293-299, 1901 (Pourret).

Bull. Soc. Chim., 1201, 1908 (Plotnikoff).

Gaz. Chim. Ital., t. 36, 148 (Ponzio).

Central Blatt., II, 3388, 1930.

Bull. Soc. Chim., t. , p. 314, 1926 (Rodionow).

Rec. Trav. Chim., P. B., P., 47 -477, 1928.

J. Chim. Phys., t. 23, 733 (Timmermans-Martin).

Pztlg., 34, 652 (Schlowen).

Am. Chem. Journ., 22, 384, 1899.

Azéotropie, M. Lecat (H. Lamertin).

Journ. Pharm. Chim., VII, 4, 1911 (Roques).

Prager Medizinische Wochenschrift, n° 21, 1906 (Roth).

Chim. Analytique (Denigès).

Bull. Soc. Chim., 11, 363, 1912 (Bourcet).

Die Fabrikation pharmazeutisches, etc., Dr. Ber., 423.824, 9
(J. Schwyzer).

Bull. Soc. Chim., 1893.

C. R., 150, 215, 1910 (Vaillant).

Journ. of Chem. Soc. of London, 113, 899, 1918 (Werner).

Central Blatt, IV, 2095, 1913.

Central Blatt, II, 638, 1915.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Introduction	7
Constantes du corps pur.....	11
Examen des produits du commerce.....	13
Les constantes physiques.....	13
Recherche chimique des impuretés.....	15
A. — Recherches diverses.....	15
B. — Alcool. Ether.....	16
C. — Bromoforme.....	18
D. — Examen des résidus de distillation.....	23
Purification d'un bromure d'éthyle impur.....	28
Ether.....	28
Alcool.....	30
Bromoforme.....	31
Méthodes de préparation.....	33
Classification.....	33
Etude expérimentale des procédés de préparation.....	46
Recherche d'une méthode synthétique.....	54
Conclusions	65
Rappel des propriétés du bromure d'éthyle.....	67
Dosage du bromure d'éthyle.....	75
Recherche d'une méthode plus rapide.....	79
Contribution à l'étude pharmacodynamique du bromure d'éthyle.....	83
A. — Action du bromure d'éthyle sur le chien.....	84
B. — Action physiologique sur l'homme.....	90
C. — Bibliographie de l'expérimentation clinique.....	92
D. — Utilisation clinique du bromure d'éthyle pur.....	96
Conclusions.....	100
Références.....	103

1159. — Impr. de la Fac. de Méd.. Jouve et Cie, 15, rue Racine. Paris. — 2-35.
